

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12N 15/11

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER, Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

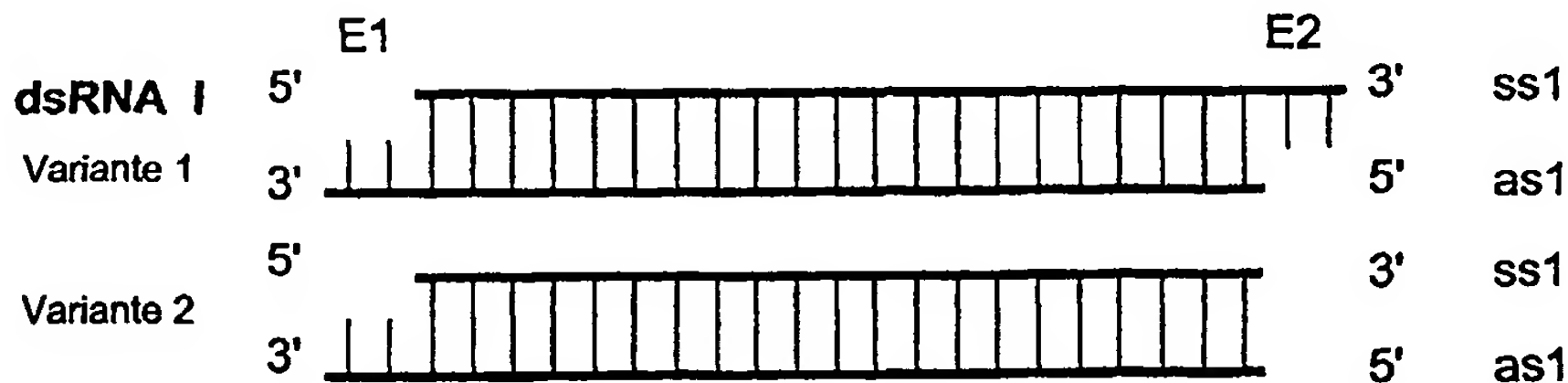
(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): KREUTZER, Roland [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.



**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WQ 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar  
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere  
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und  
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der  
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der  
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher  
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei



ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein  
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt  
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-  
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24  
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-  
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-  
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten.  
Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei  
Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem  
Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-  
sidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil,  
5 dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder  
prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.  
Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche  
Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteil-  
hafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Kör-  
pergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Men-  
schen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen  
15 Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

20

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur  
Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral  
oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumo-  
ral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

25

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppel-  
strängigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expres-  
sion eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die  
dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander  
folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und  
wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Ab-  
schnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur  
komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die  
30 dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden  
gebildeten Überhang aufweist.

35

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur  
Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgese-  
hen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA  
I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die  
5 dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II  
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b        schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2            schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),  
25

Fig. 5            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),  
30

Fig. 6            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),  
35

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an  
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im  
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-  
25 87 MG Glioblastom-Zellen,
- Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in  
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35



Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

#### Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden  
10 alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von  $0,3 \times 10^5$  Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petri-  
15 schalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

#### Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikro-  
25 manipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit  
30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-  
35 Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere  
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet:  
gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um  
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;  
nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

#### Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1  $\mu$ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur  
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der  
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 $\mu$ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

## II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

### Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100  $\mu\text{g/ml}$ , Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $1,0 \times 10^4$  Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in  $150 \mu\text{l}$  Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus<sup>TM</sup> Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden  $0,15 \mu\text{g}$  pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug  $60 \mu\text{l}$ . Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro  $0,1 \mu\text{g}$  Plasmid-DNA  $1 \mu\text{l}$  PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von  $10 \mu\text{l}$ ) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro  $0,1 \mu\text{g}$  Plasmid-DNA  $0,5 \mu\text{l}$  Lipofectamine in insgesamt  $10 \mu\text{l}$  serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit  $200 \mu\text{l}$  serumfreiem Medium gewaschen und danach mit  $40 \mu\text{l}$  serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von  $20 \mu\text{l}$  DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro



Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

#### Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll



beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-

15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter  
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und  
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-  
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22  
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-  
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-  
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-  
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-  
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-  
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren  
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)  
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-  
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-  
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10  
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden  
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-  
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-  
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist  
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-  
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden  
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um  
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-  
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem  
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-  
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden  
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und  
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-  
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

### III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

### Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben  
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH<sub>2</sub>O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen:  
15 Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti<sup>®</sup>-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis  
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-  
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gefällt.  
Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei  $12.000\times g$  für 30 min und  $4^{\circ}\text{C}$  pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min,  $12.000\times g$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ ). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30  $\mu\text{l}$  RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.

10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500  $\mu\text{l}$  10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei  $100^{\circ}\text{C}$  erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15  $\mu\text{l}$  auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum**

1. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

**Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7B)
  3. für 30 Minuten
  4. für 1 Stunde
  5. für 2 Stunden
  - 5 6. für 4 Stunden
  7. für 6 Stunden
  8. für 12 Stunden
  9. für 24 Stunden
  10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
- 10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum
1. Sinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3A)
  2. Antisinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3B)
  3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
  4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
  - 15 5. für 30 Minuten
  6. für 1 Stunde
  7. für 2 Stunden
  8. für 4 Stunden
  9. für 12 Stunden
- 20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum
1. für 30 Minuten
  2. für 1 Stunde
  3. für 2 Stunden
  4. für 4 Stunden
  - 25 5. für 12 Stunden
  6. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M PKC1/2 (unbehandelt)
- Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum
1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
  2. für 24 Stunden
  - 30 3. für 12 Stunden
  4. für 8 Stunden
  5. für 6 Stunden
  6. für 4 Stunden



- 7. für 2 Stunden
- 8. für 30 Minuten
- 9. Sinnstrang S1A (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- 10. Antisinnstrang S4B (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

- 1. Sinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2A)
- 2. Antisinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2B)
- 3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
- 4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
- 6. für 4 Stunden
- 7. für 6 Stunden
- 8. für 8 Stunden
- 9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im  
 20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als  
 dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden  
 (Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation  
 von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-  
 de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-  
 25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden  
 die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich  
 ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)  
 oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr  
 detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-  
 reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-  
 Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5' - CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3' - GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5' - CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3' - CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5' - ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3' - UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5' - GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3' - UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5' - ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3' - UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5' - CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3' - CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160 SQ161	(A) 5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' (B) 3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	2-22-0
S7/S12	SQ150 SQ162	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-0
S7/S11	SQ150 SQ163	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-2
S13	SQ164 SQ165	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-2
S13/14	SQ164 SQ166	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-0
S4	SQ167 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-2
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
K1B/ K2A	SQ154 SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-0
S1B/ S4A	SQ149 SQ167	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-0

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

#### Versuchsprotokoll:

5

##### Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

##### Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-  
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-  
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-  
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten  
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h  
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15  
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-  
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-  
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-  
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-  
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-  
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-  
15 schen 5<sup>30</sup> und 7<sup>00</sup> sowie zwischen 17<sup>30</sup> und 19<sup>00</sup> Uhr) über 5 Tage  
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-  
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg  
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro  
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-  
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten  
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-  
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-  
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit  
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem  
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch  
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

#### Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO<sub>2</sub>-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

#### Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe  
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke  
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde  
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min  
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit  
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit



Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und  
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,  
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA  
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke  
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83  $\mu$ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu$ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu$ l 10% SDS, 50  $\mu$ l 10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu$ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3  $\mu$ l Plasma bzw. 25  $\mu$ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

15

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

20

25

30

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF $\alpha$  (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999); Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinomen, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

#### 25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30



Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $5 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug  
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz  
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreien Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für  
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl  
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das  
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,



150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM  $\beta$ -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-  
5 Reaktionsgefäß überführt und bei  $-80^\circ\text{C}$  für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-  
dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei  
10 14.000xg,  $4^\circ\text{C}$  (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-  
Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200  $\mu\text{l}$  Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800  $\mu\text{l}$  1x Arbeits-  
15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-  
Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

#### SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150  $\mu\text{l}$  10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-  
dest., 150  $\mu\text{l}$  Ammoniumpersulfat (10%), 9  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-  
30 Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu\text{l}$  1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu\text{l}$  10% SDS, 50  $\mu\text{l}$  10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu\text{l}$  TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad))  
10 verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45%  
25 Methanol, 10% Eisessig).  
30

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

<b>ES-7</b>	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
<b>ES-8</b>	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUA AAAU UCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	2 <sup>5</sup> -19-2 <sup>5</sup>
<b>ES2A/ ES5B</b>	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
<b>K2</b>	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA	-3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM  
dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72  
Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die  
Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn  
wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die  
10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervor-  
geht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerich-  
teten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-  
Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-  
Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen  
15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endo-  
genen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in  
Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition  
der Expression eines nach transienter Transfektion in die  
Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.  
20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich  
geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu  
entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens  
1 (MDR1) :

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression  
30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American  
*Type Culture Collection*; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei  
 5 der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4  
 10 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die  
 15 Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-  
gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10<sup>5</sup> Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α<sup>32</sup>P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).



Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich  
5 aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleo-  
10 tidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

15 Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)<sub>5</sub>T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluores-  
20 zierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA er-  
25 folgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through  
5 combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass,B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

10

Bosher,J.M. and Labouesse,M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the  
15 principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen,N.J., Fleenor,J., Fire,A., and Morgan,R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a  
20 tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens,J.C., Worby,C.A., Simonson-Leff,N., Muda,M., Mahama,T., Hemmings,B.A., and Dixon,J.E., 2000. Use of double-  
25 stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and  
30 safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.  
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,  
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,  
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-  
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature  
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.  
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-  
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-  
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor  
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-  
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,  
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,  
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):  
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors  
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected  
stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-  
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-  
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- 10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- 30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a  
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of  
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-  
10 15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W  
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth  
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic  
20 and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-  
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).  
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo  
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and  
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive  
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster  
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS  
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,  
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):  
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-  
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid  
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-  
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-  
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.  
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS  
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-  
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-  
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth  
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-  
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.  
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage  
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101 , 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.



## Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.  
20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
30 ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
- 5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10
29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.
30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20
31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
- 25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm  
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen  
25 ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-  
30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur  
5 komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen  
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.



47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzel-  
25 stränge entgegenzuwirken.
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die  
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

25

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.



98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

- 10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

- 15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

- 20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

- 30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei  
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei  
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei  
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.
- 25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei  
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.
119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei  
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.



147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm  
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenom-  
25 men ist.
160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-  
30 reicht wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur  
5 komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen  
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

10

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

25

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

30

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.
180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzel-  
25 stränge entgegenzuwirken.
181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.
182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die  
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die  
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
- 5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die  
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-  
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.  
25
196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.  
30
197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.



198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 -

15 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet  
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder  
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei  
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15

228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20

229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei  
30 die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei  
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei  
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei  
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei  
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei  
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.



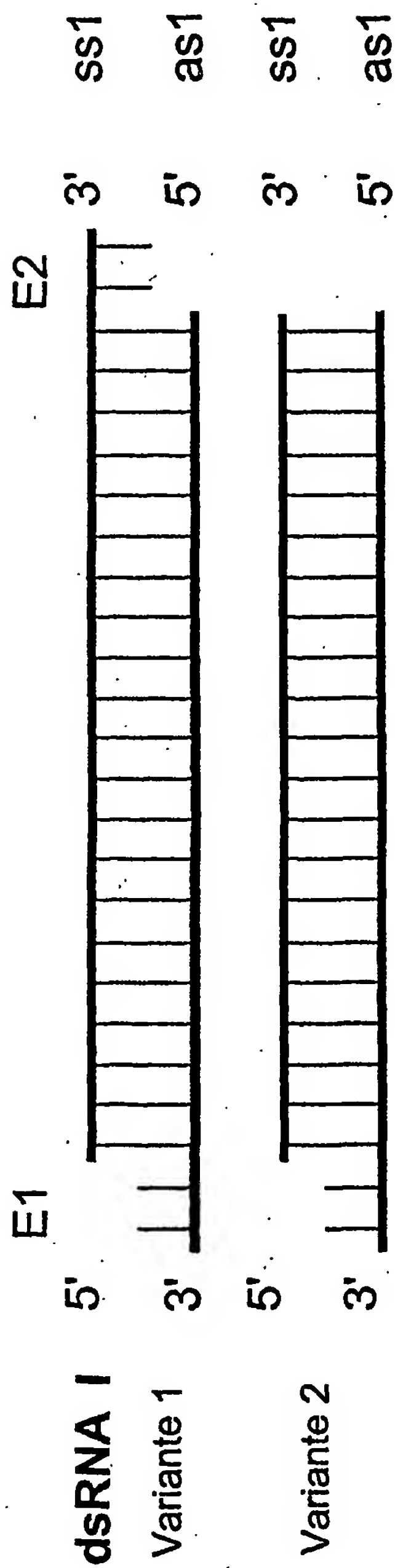


Fig. 1a

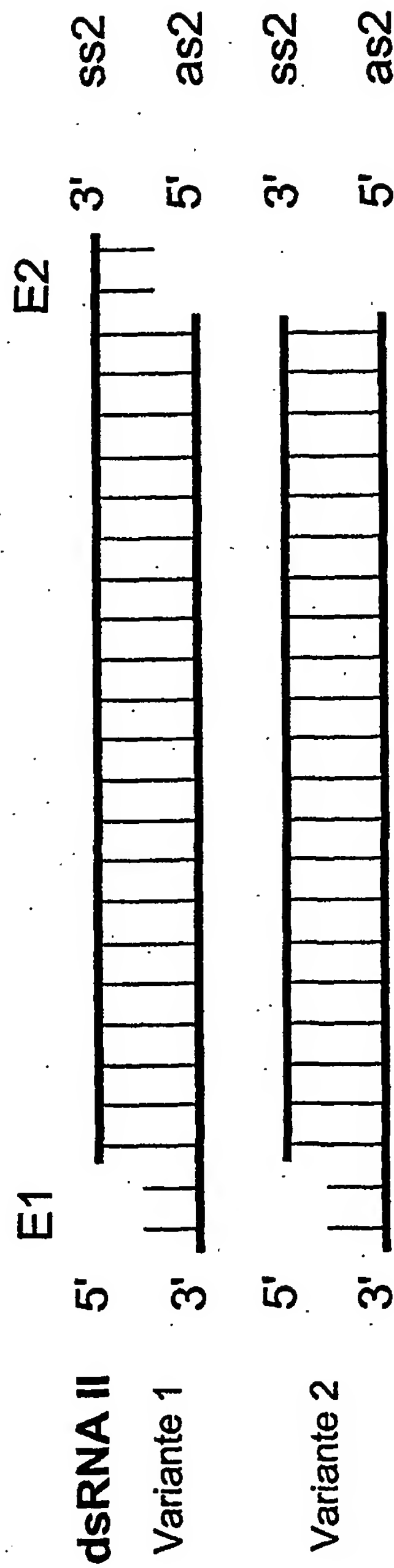


Fig. 1b

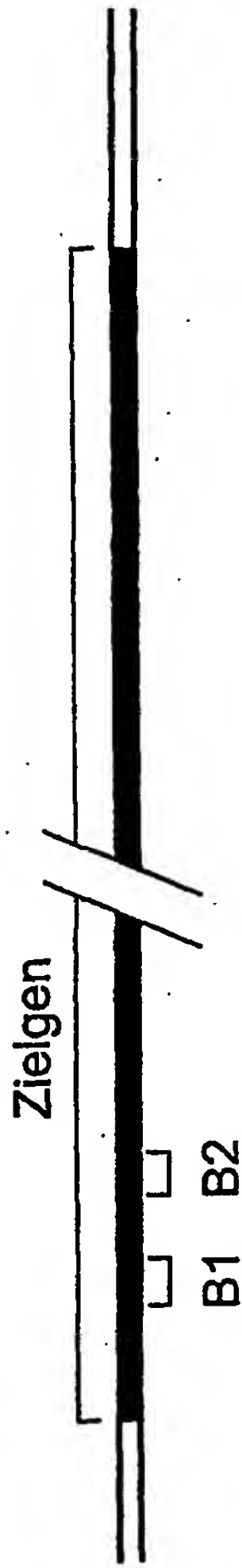


Fig. 2

2/20

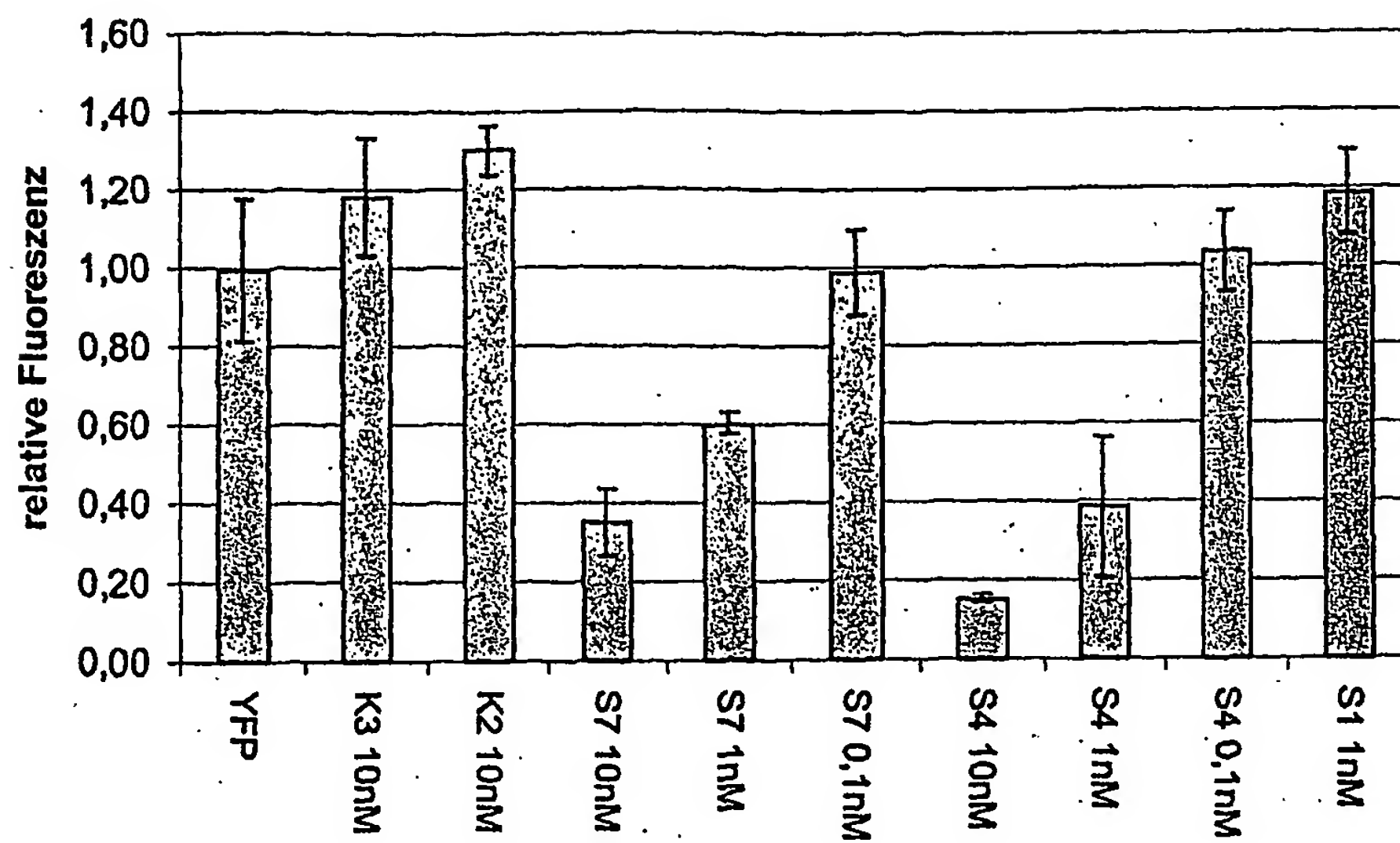


Fig. 3

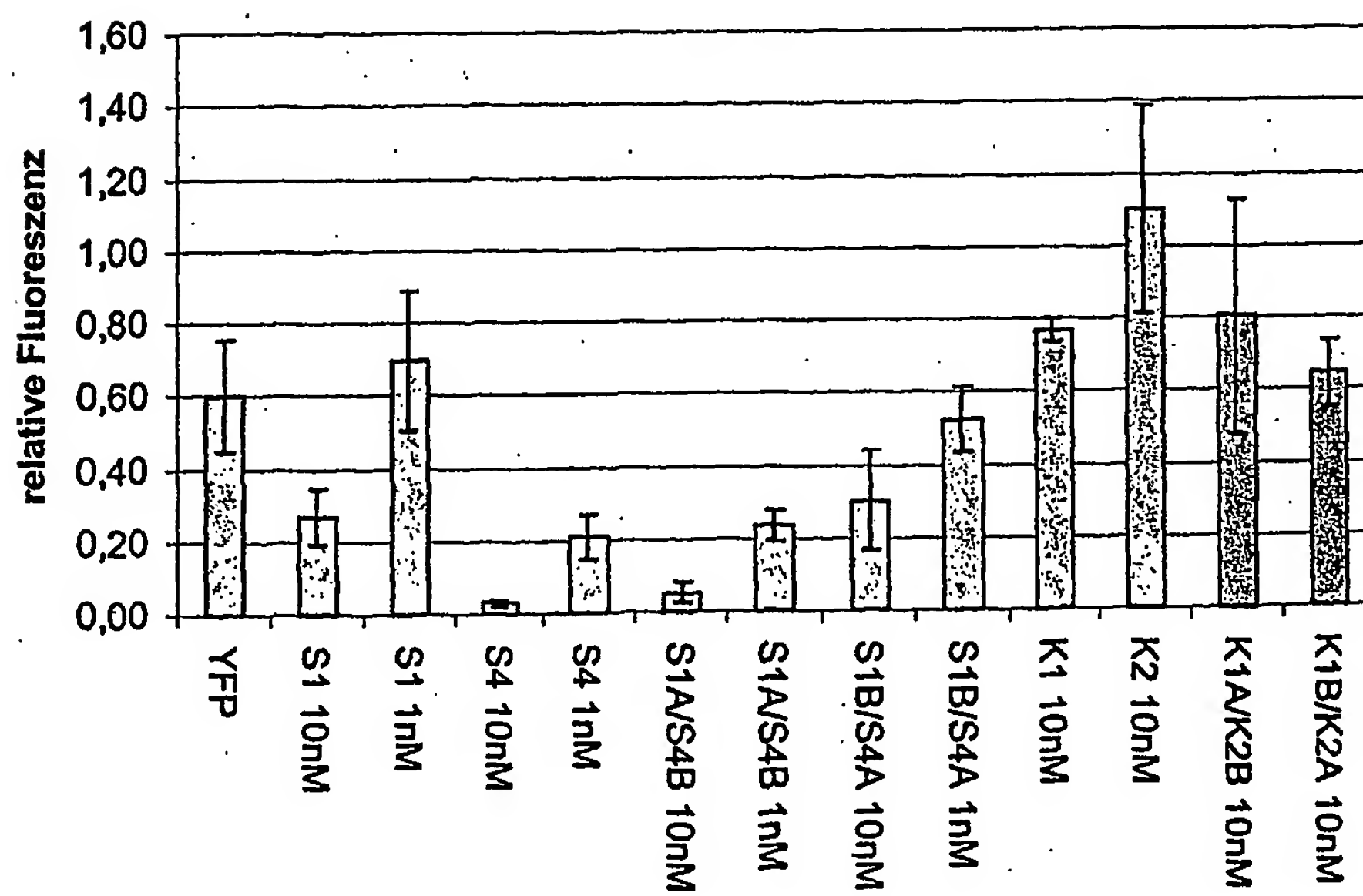


Fig. 4

3/20

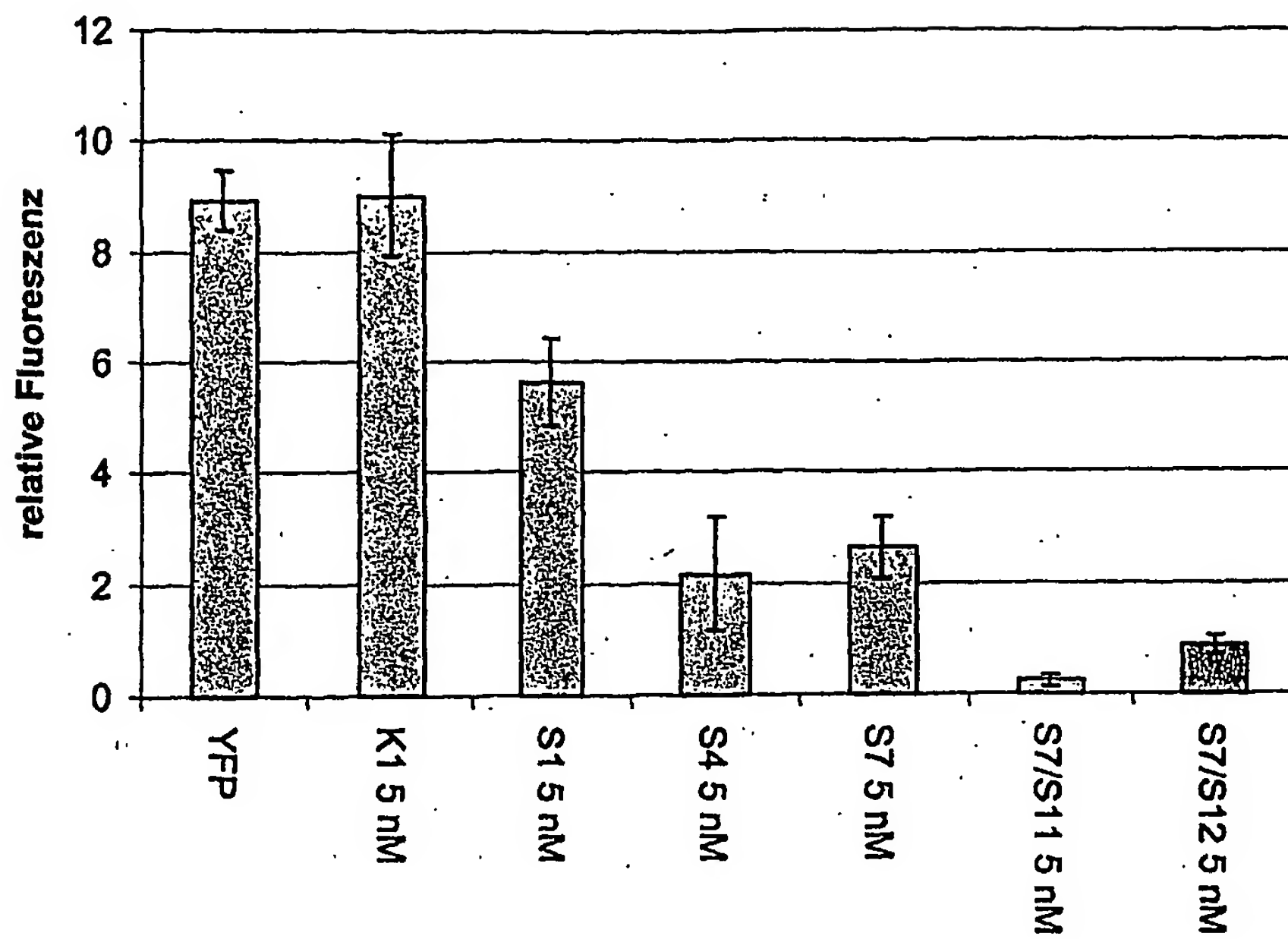


Fig. 5

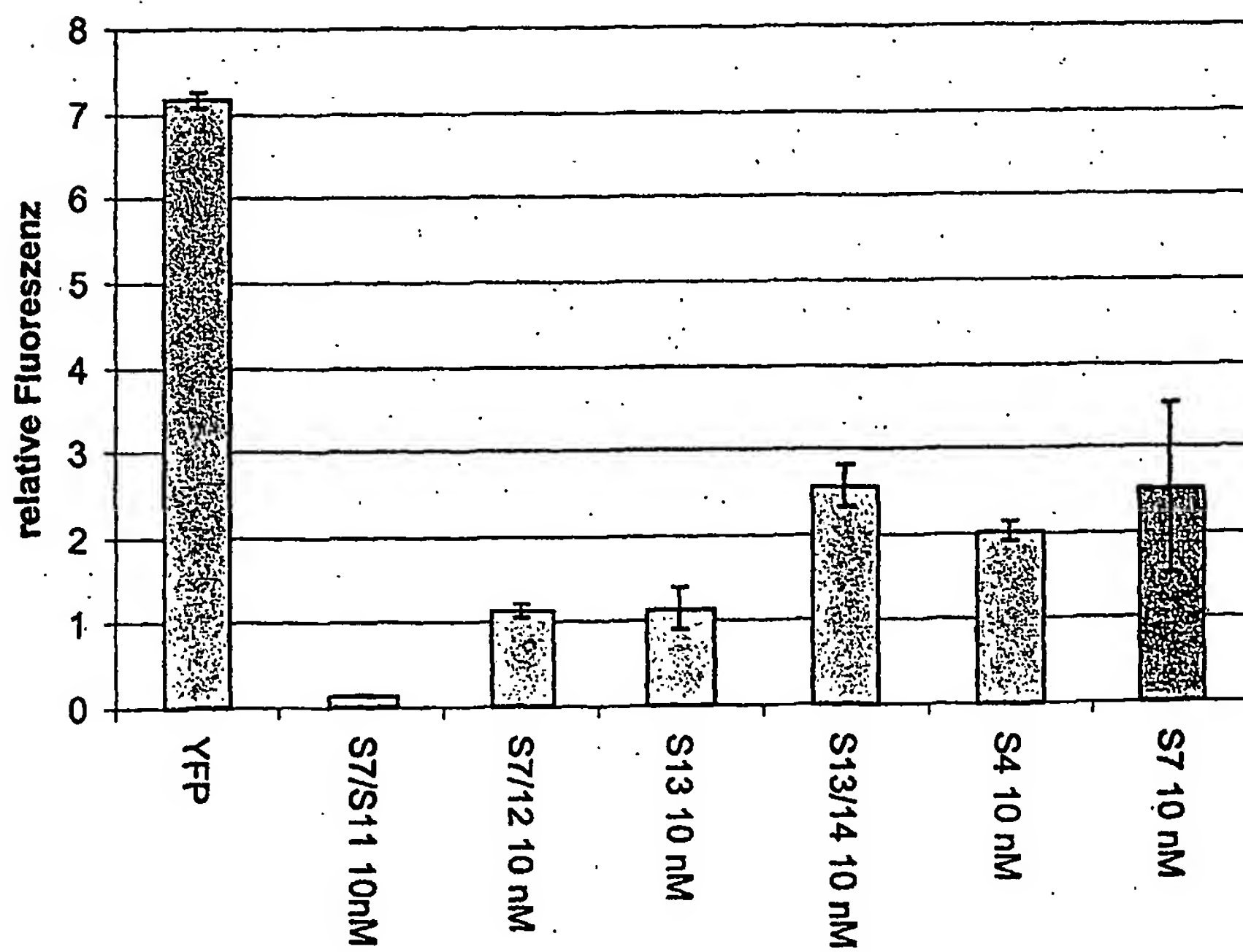


Fig. 6

4/20

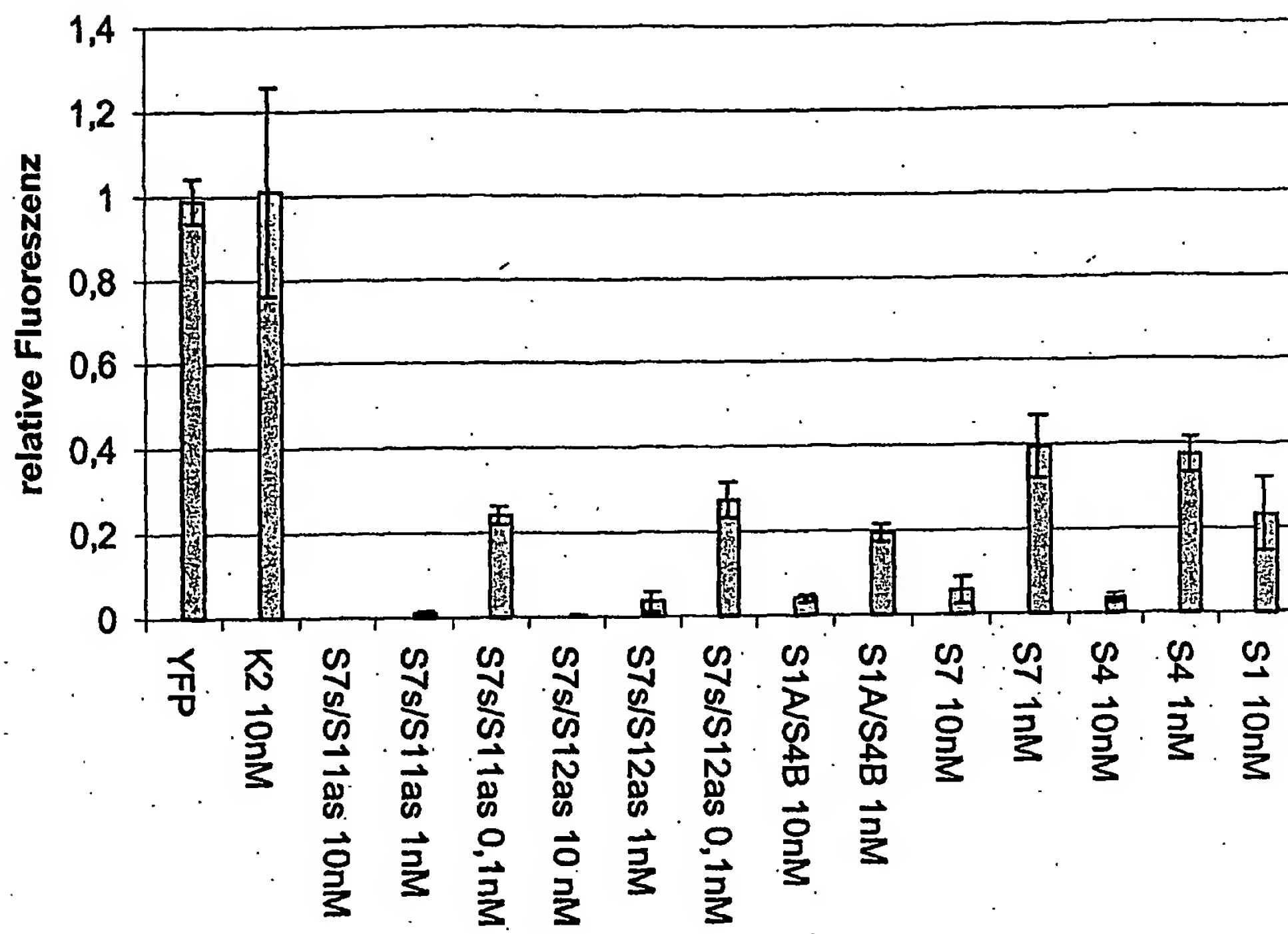
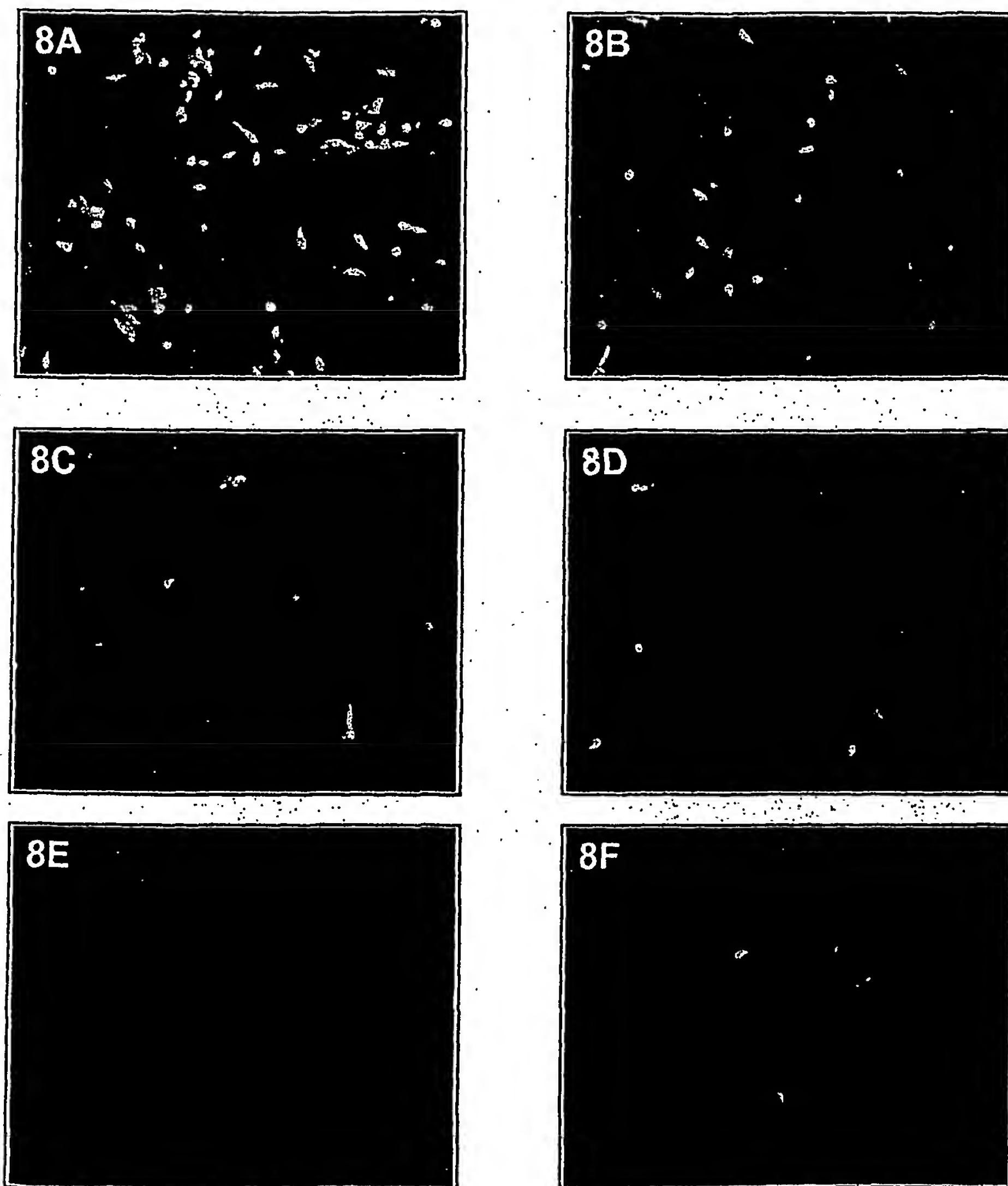


Fig. 7

5/20



**Fig. 8**

6/20

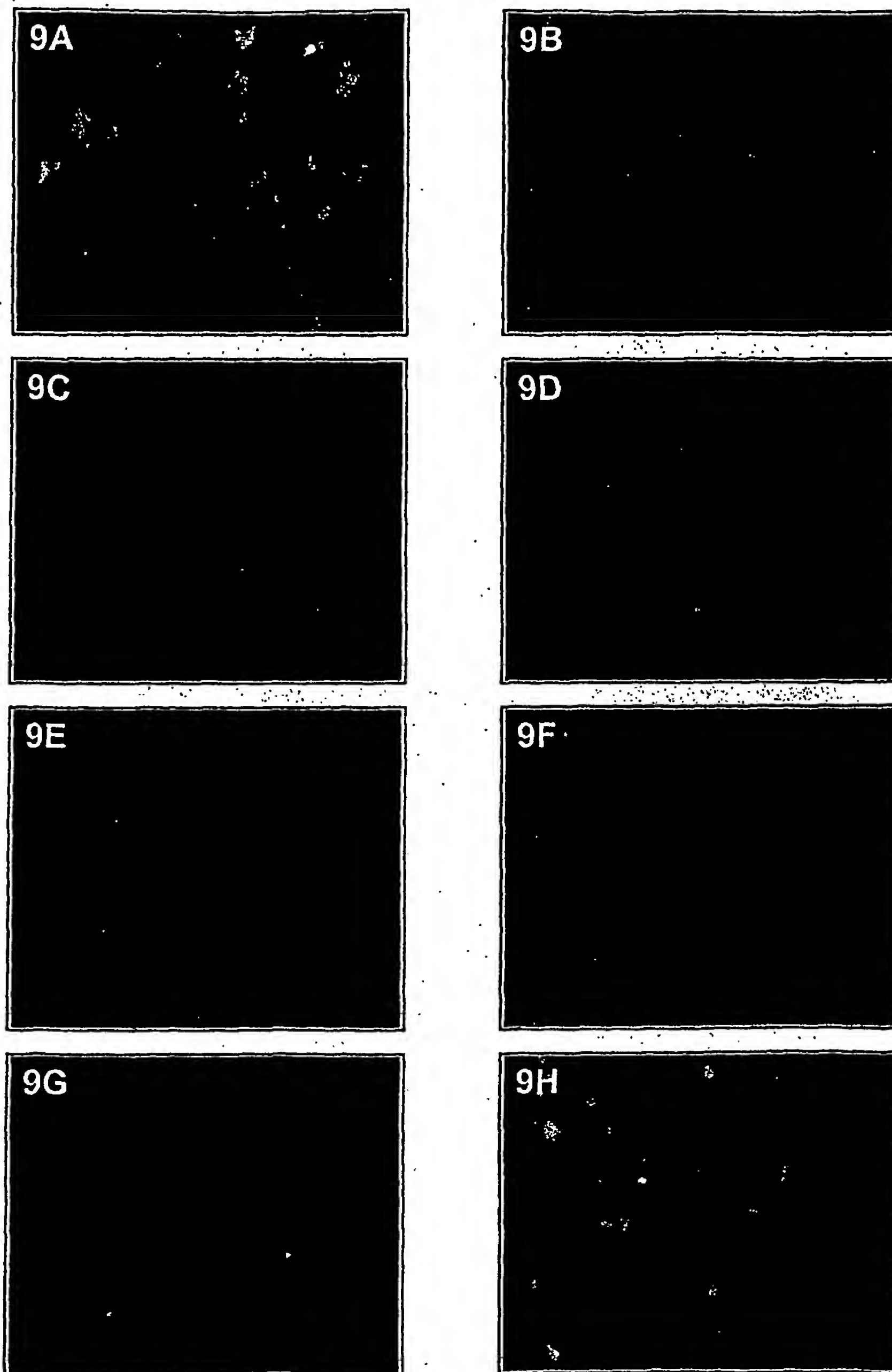


Fig. 9

7/20

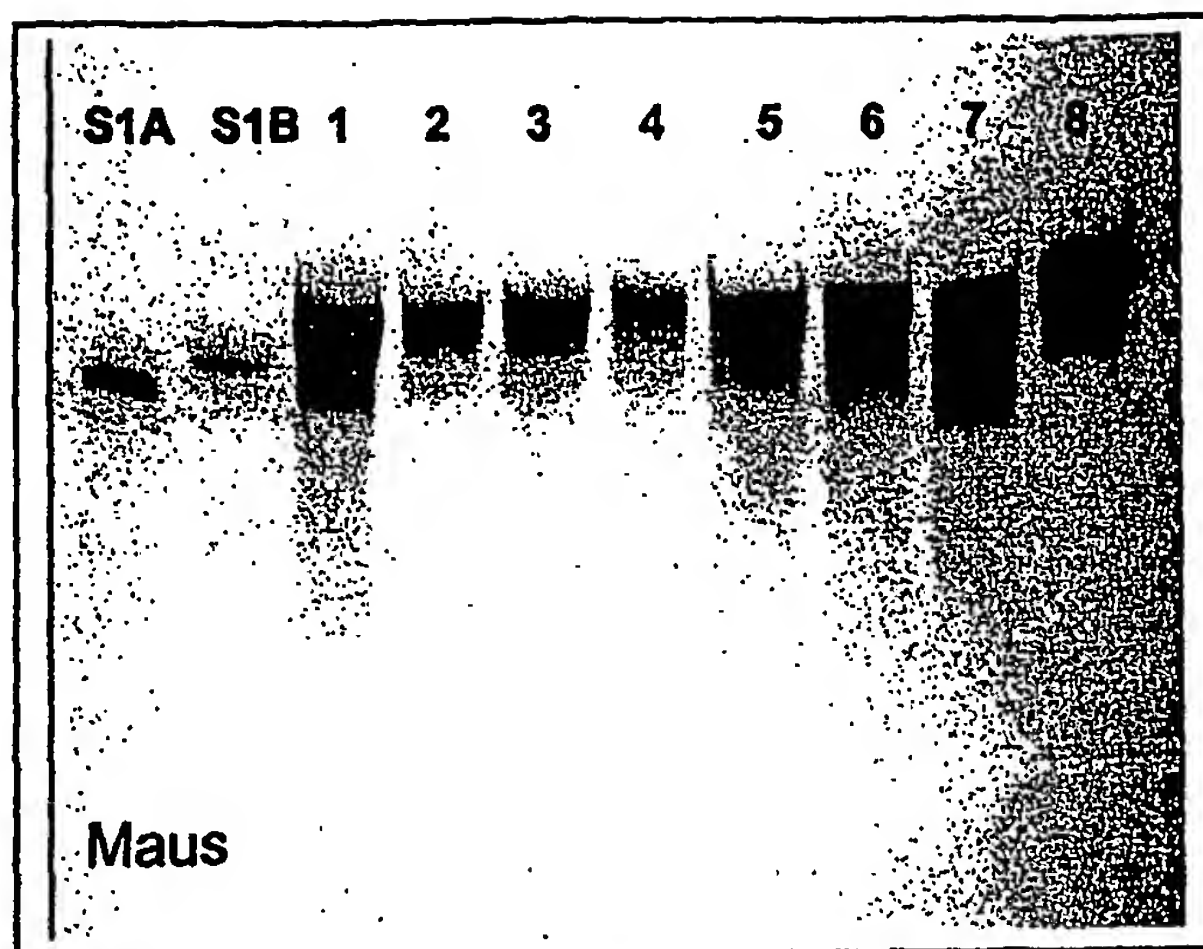


Fig. 10

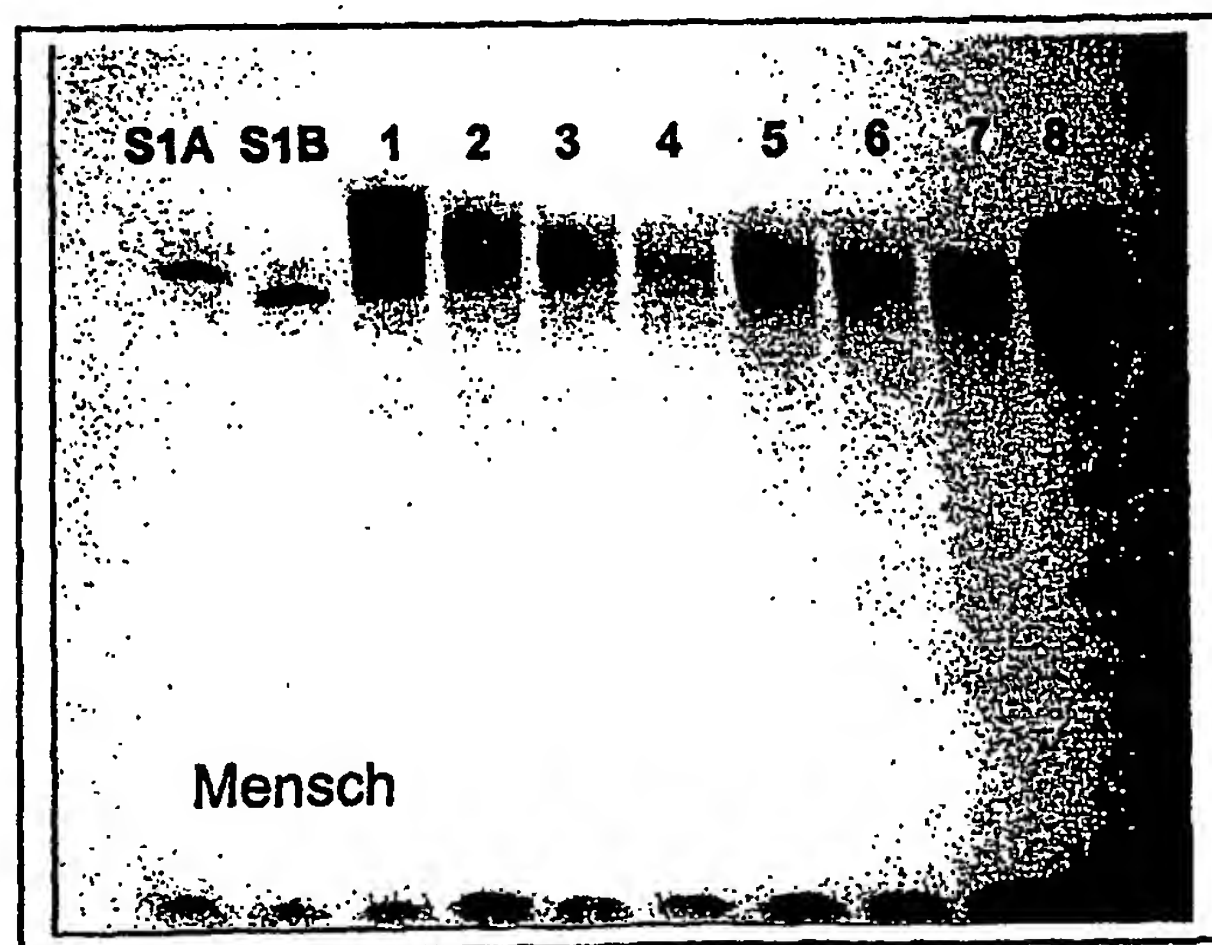


Fig. 11



8/20

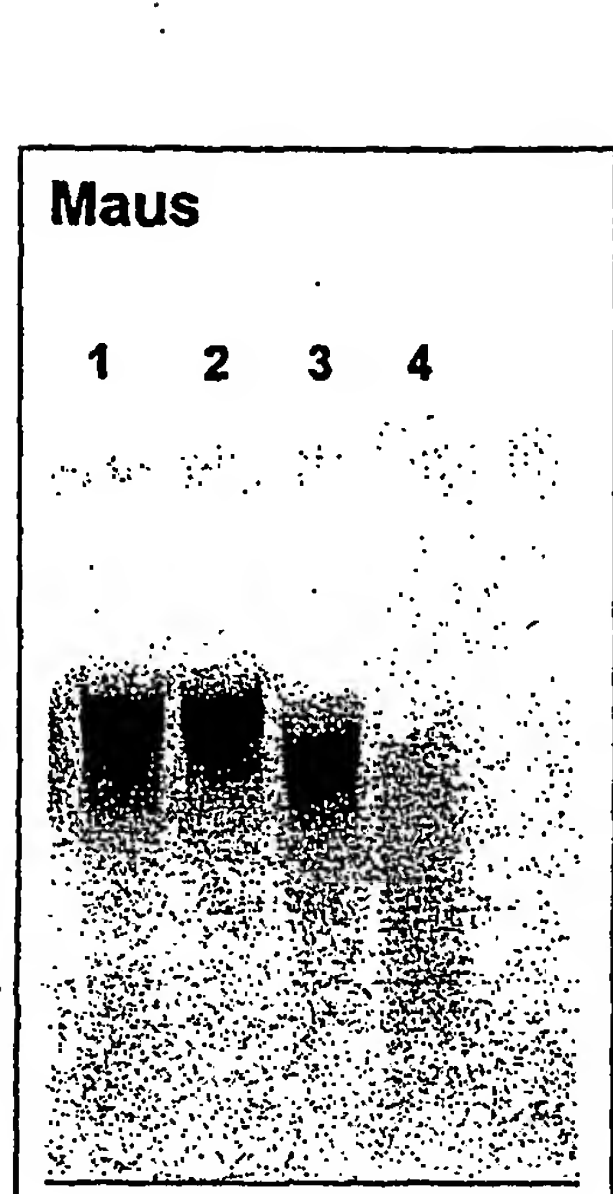


Fig. 12

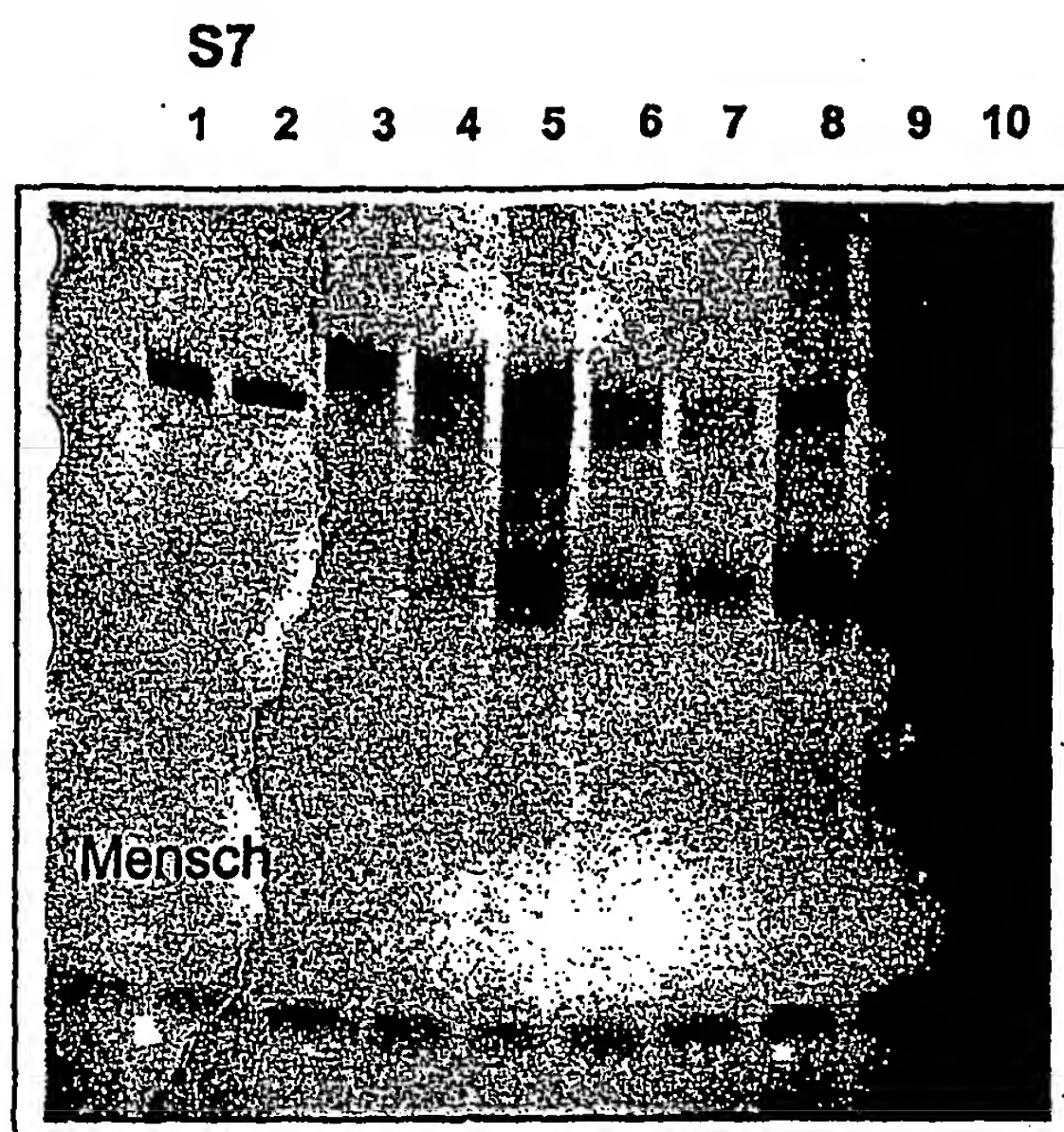


Fig. 13

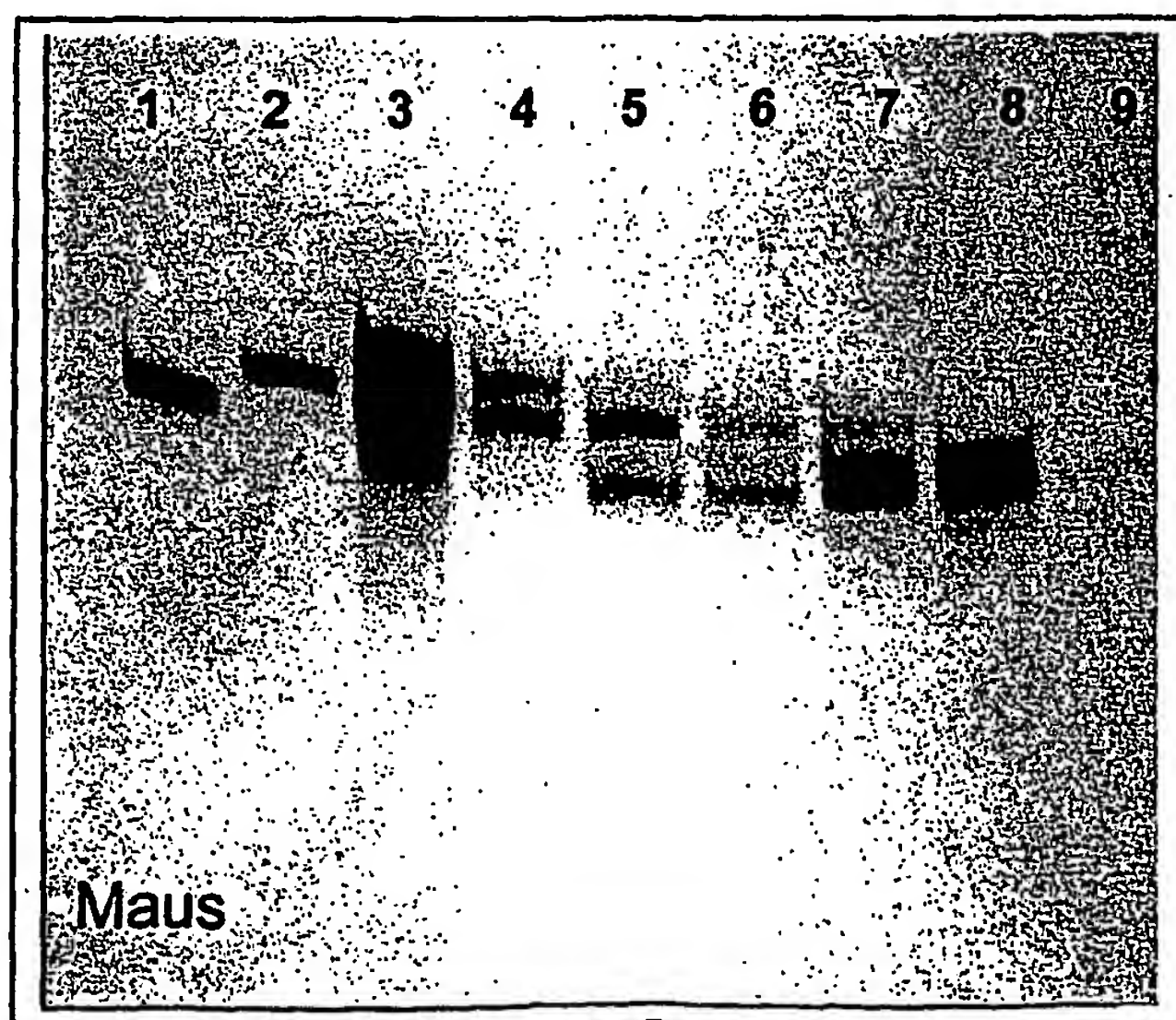


Fig. 14

9/20

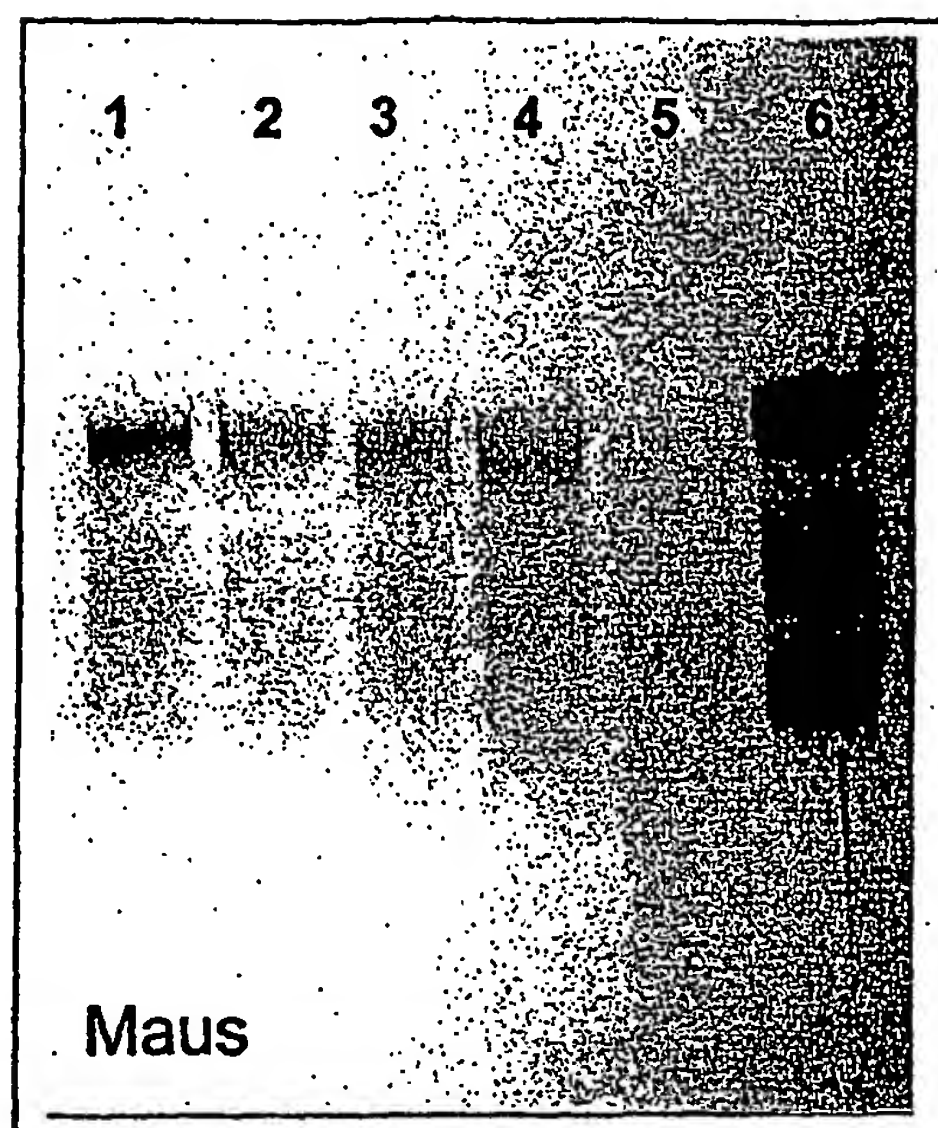


Fig. 15

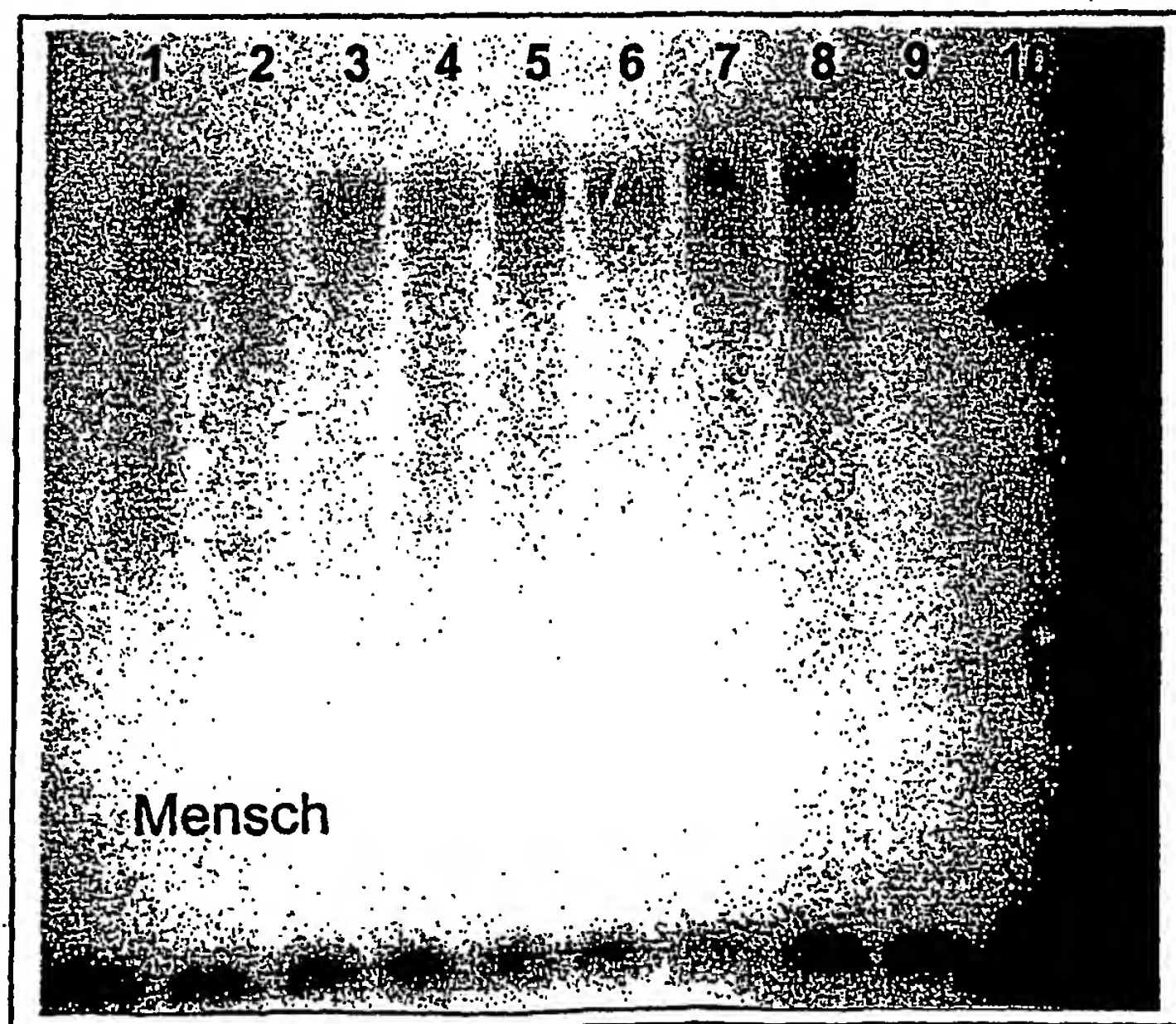


Fig. 16

10/20

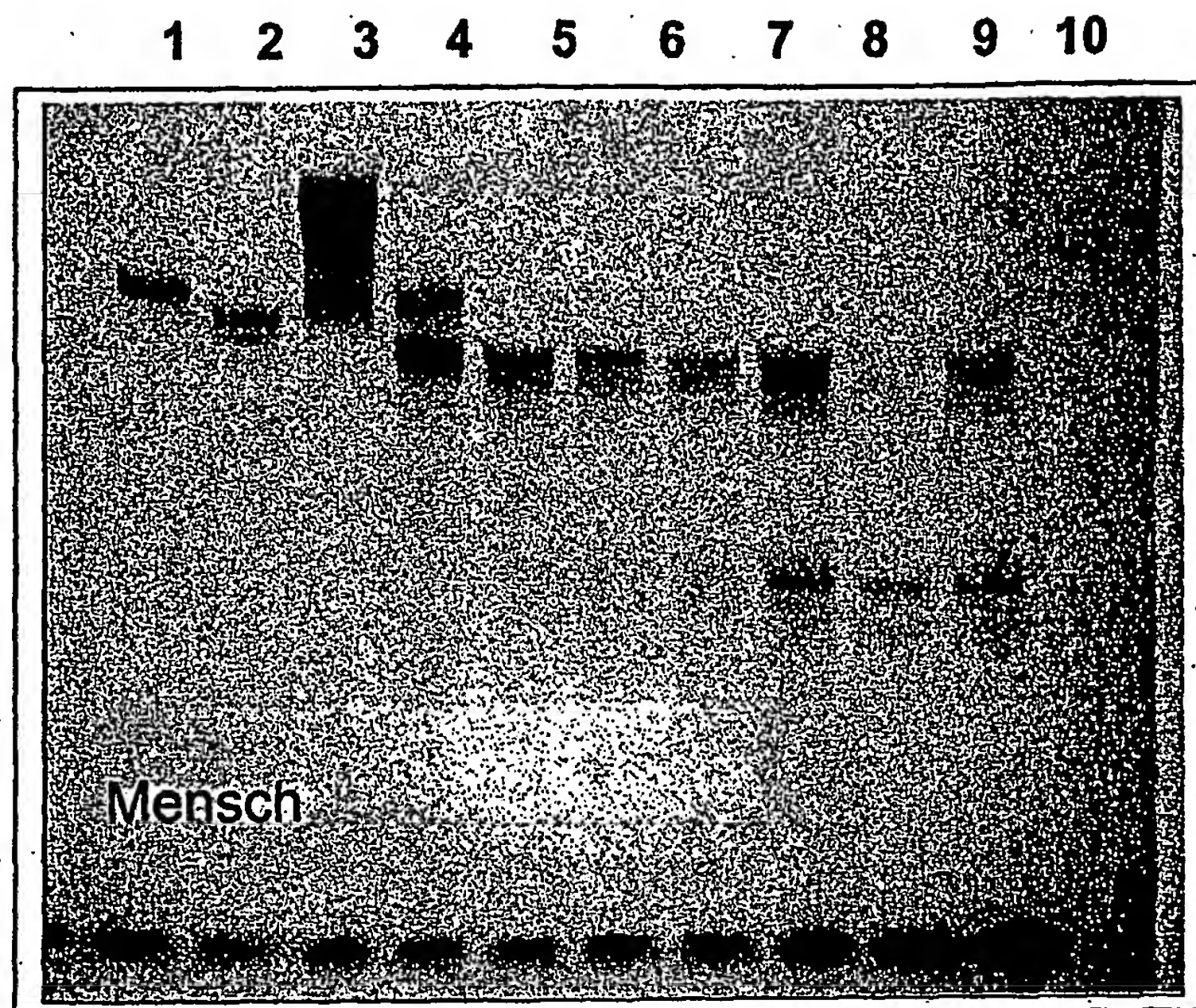


Fig. 17



11/20

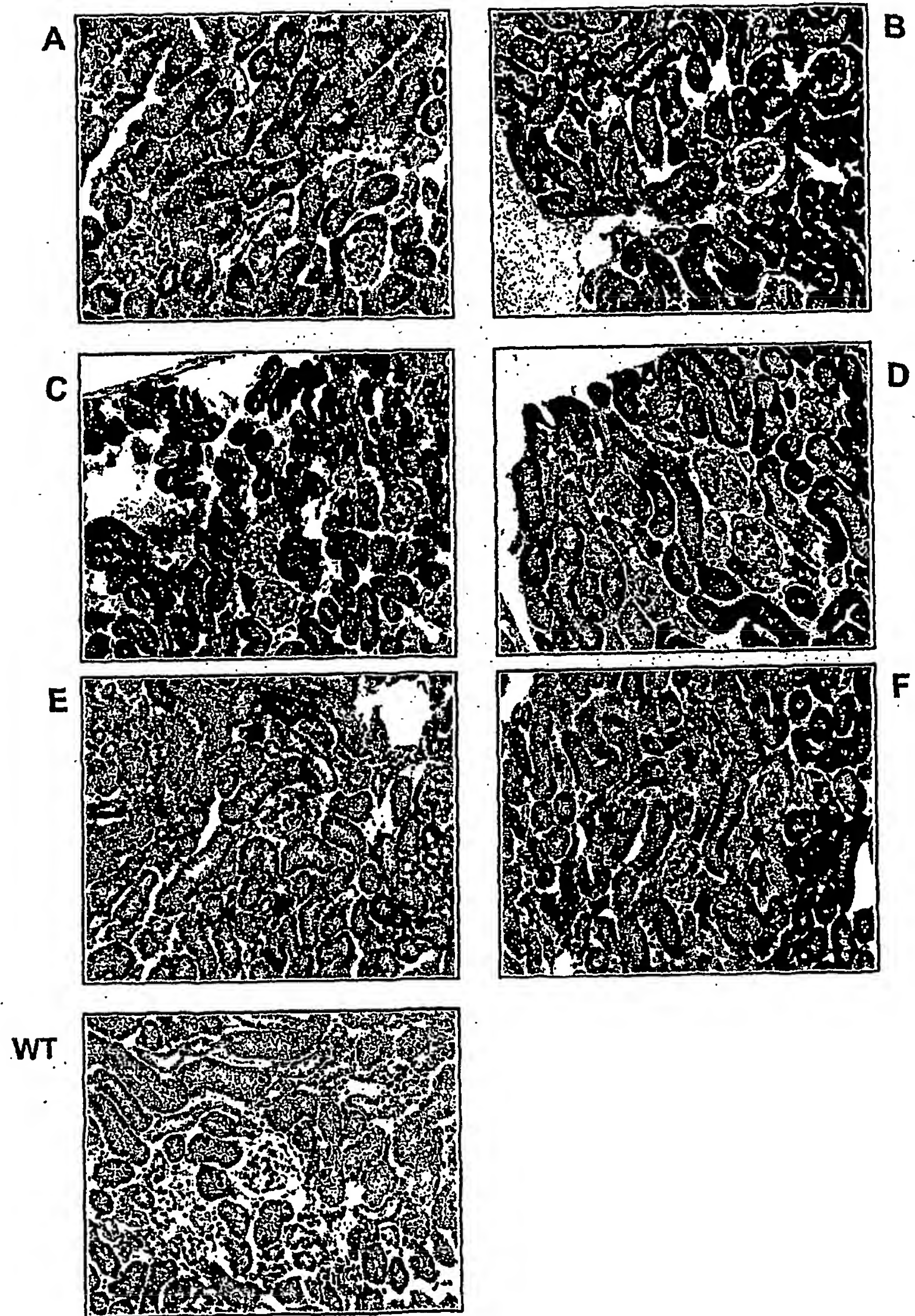


Fig. 18

12/20

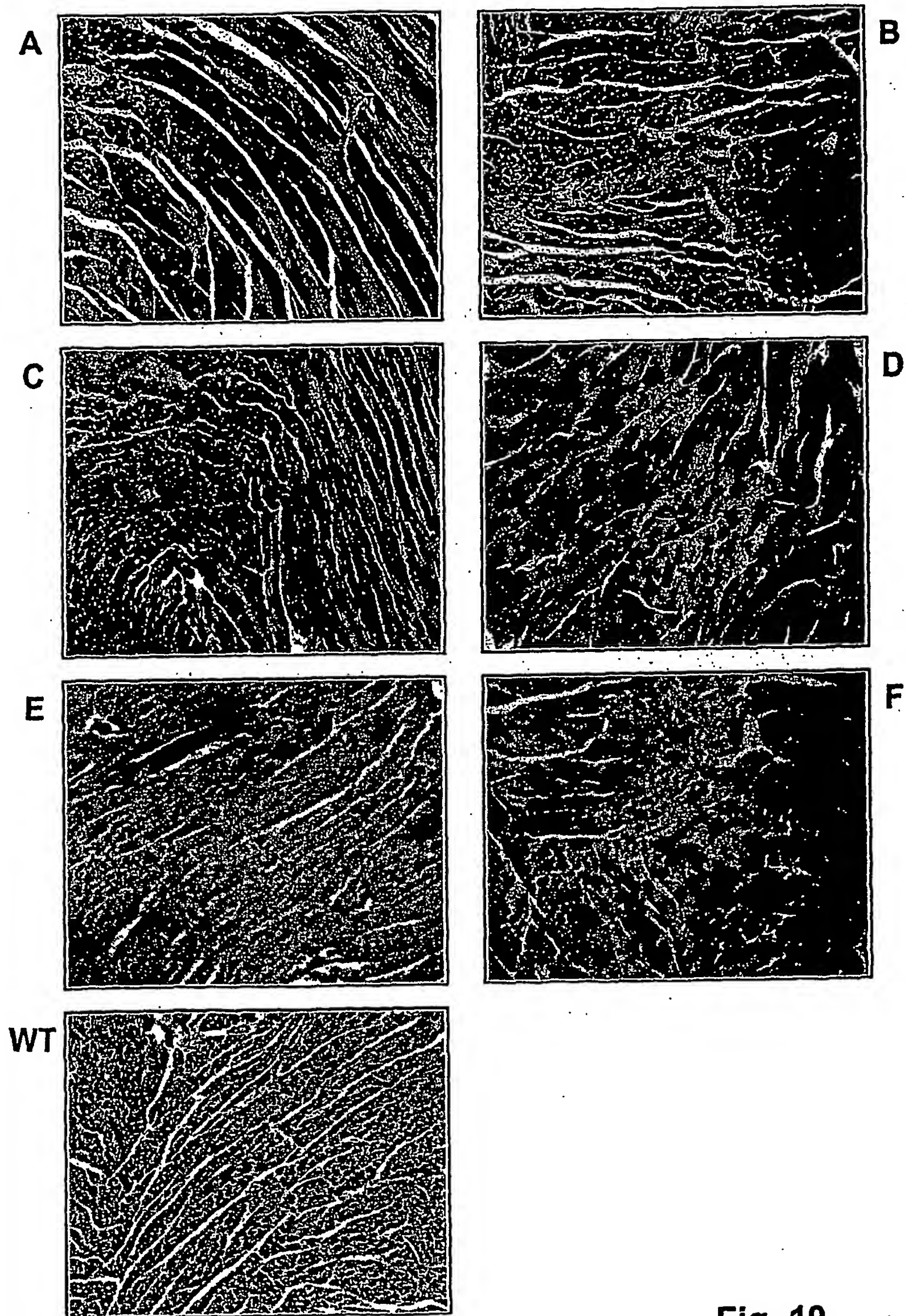


Fig. 19



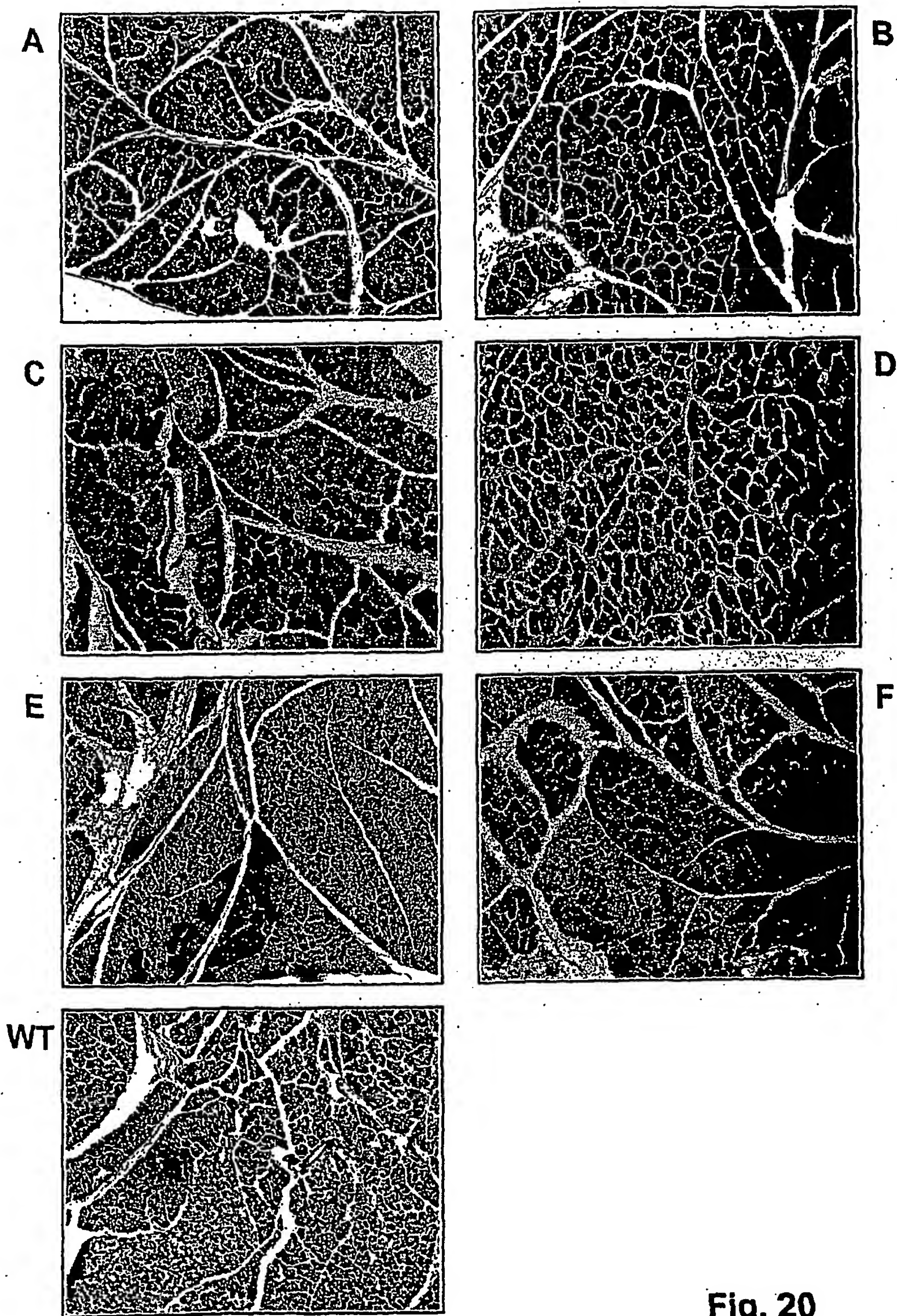
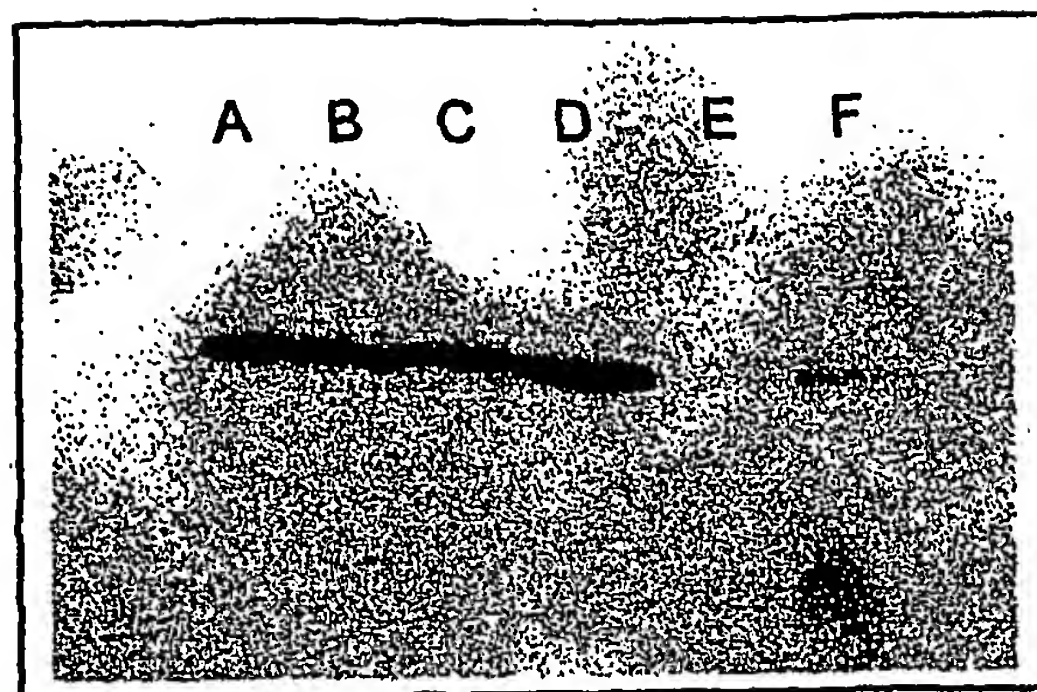
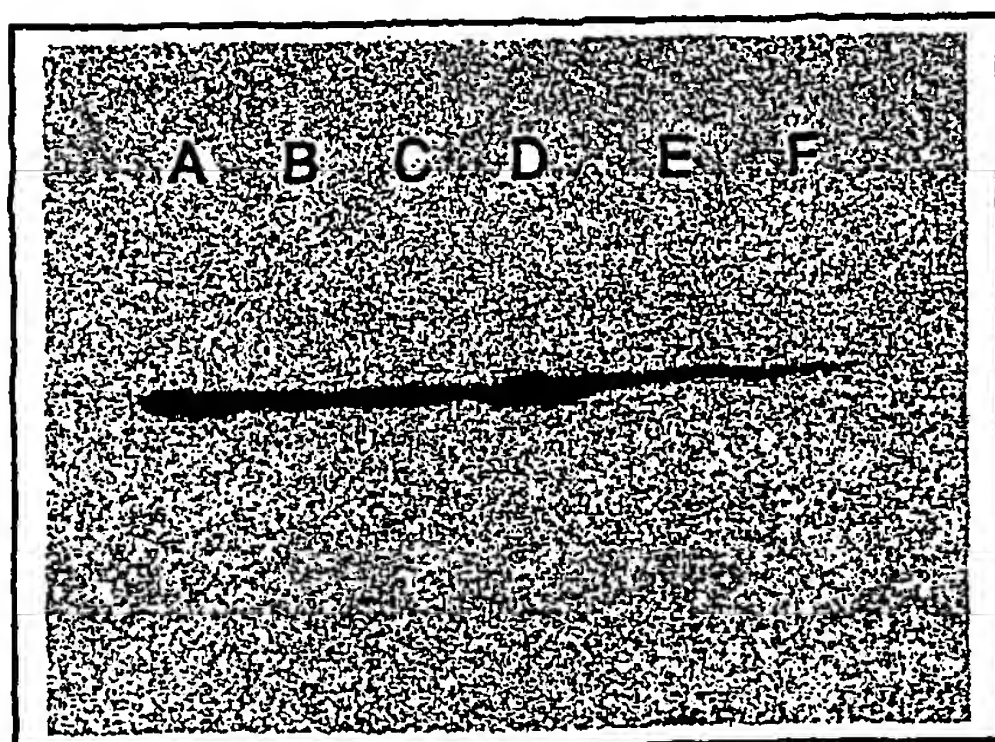


Fig. 20

14/20



**Fig. 21**



**Fig. 22**



15/20

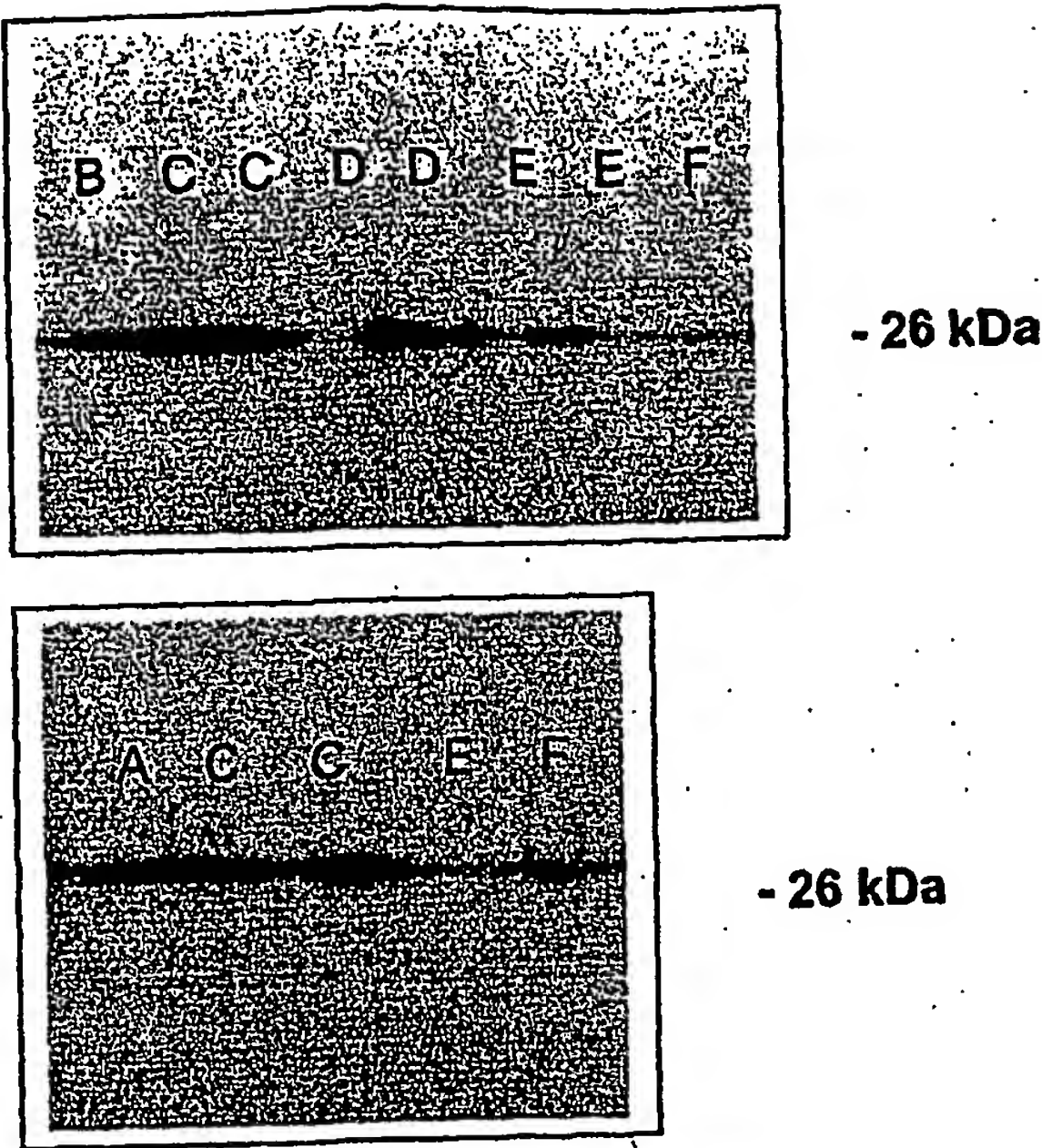


Fig. 23

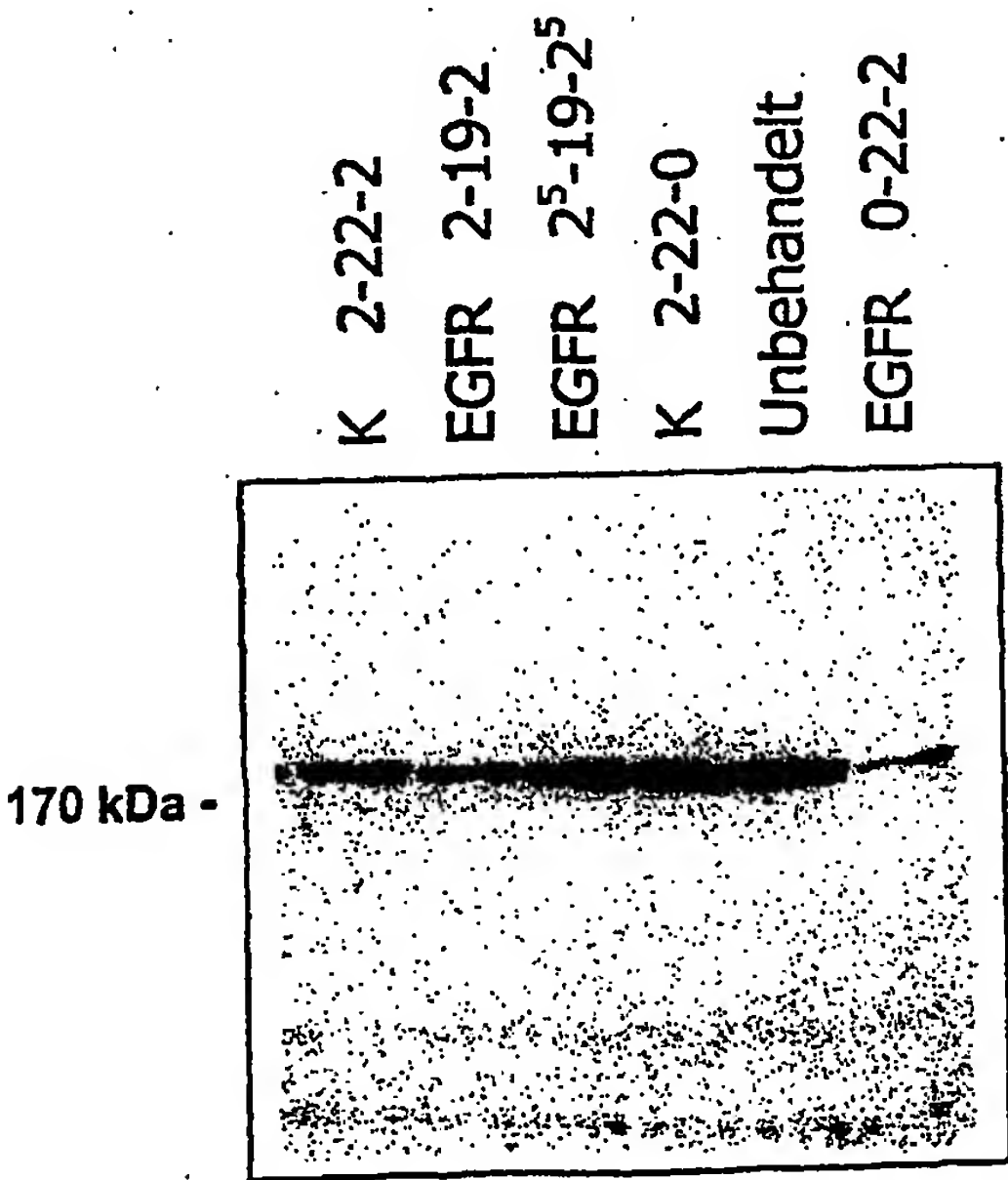


Fig. 24

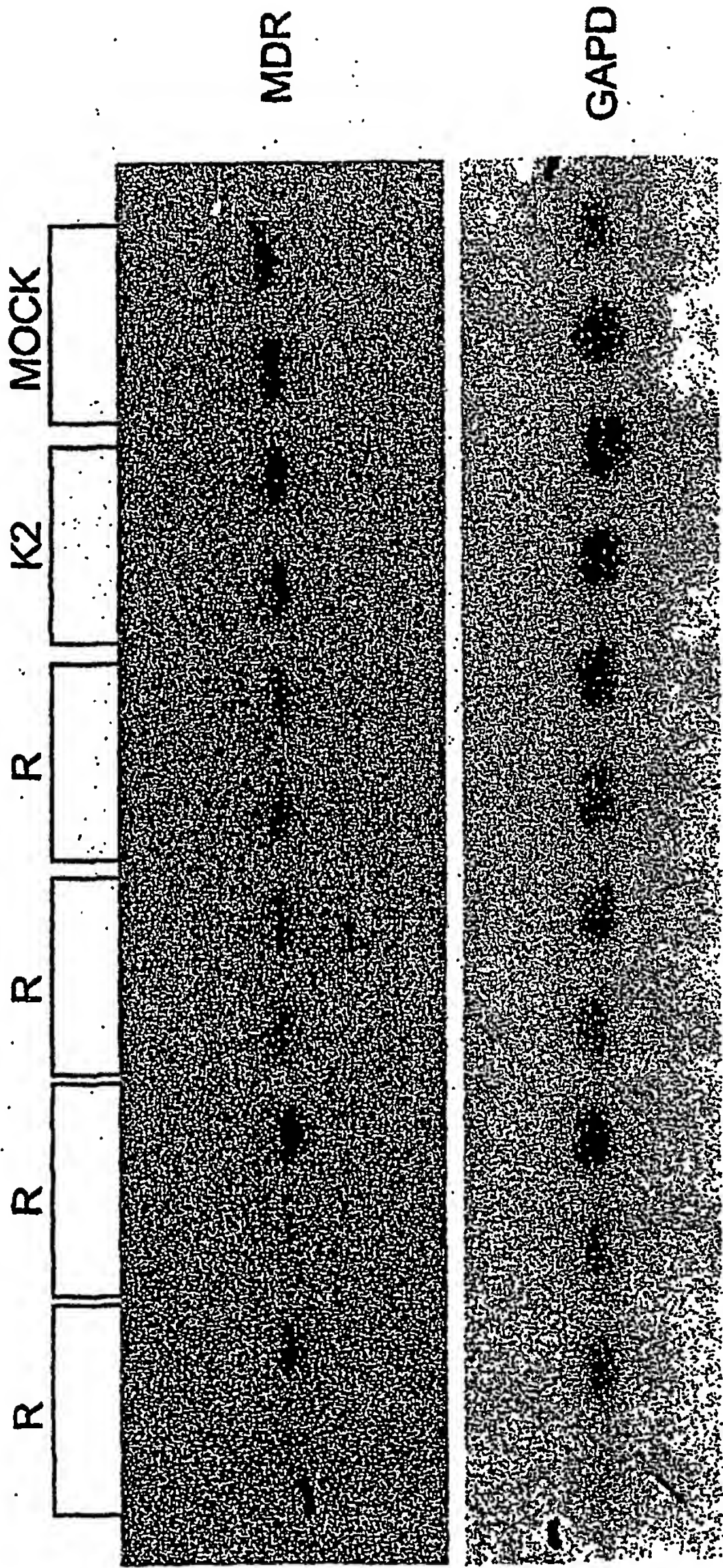


Fig. 25a

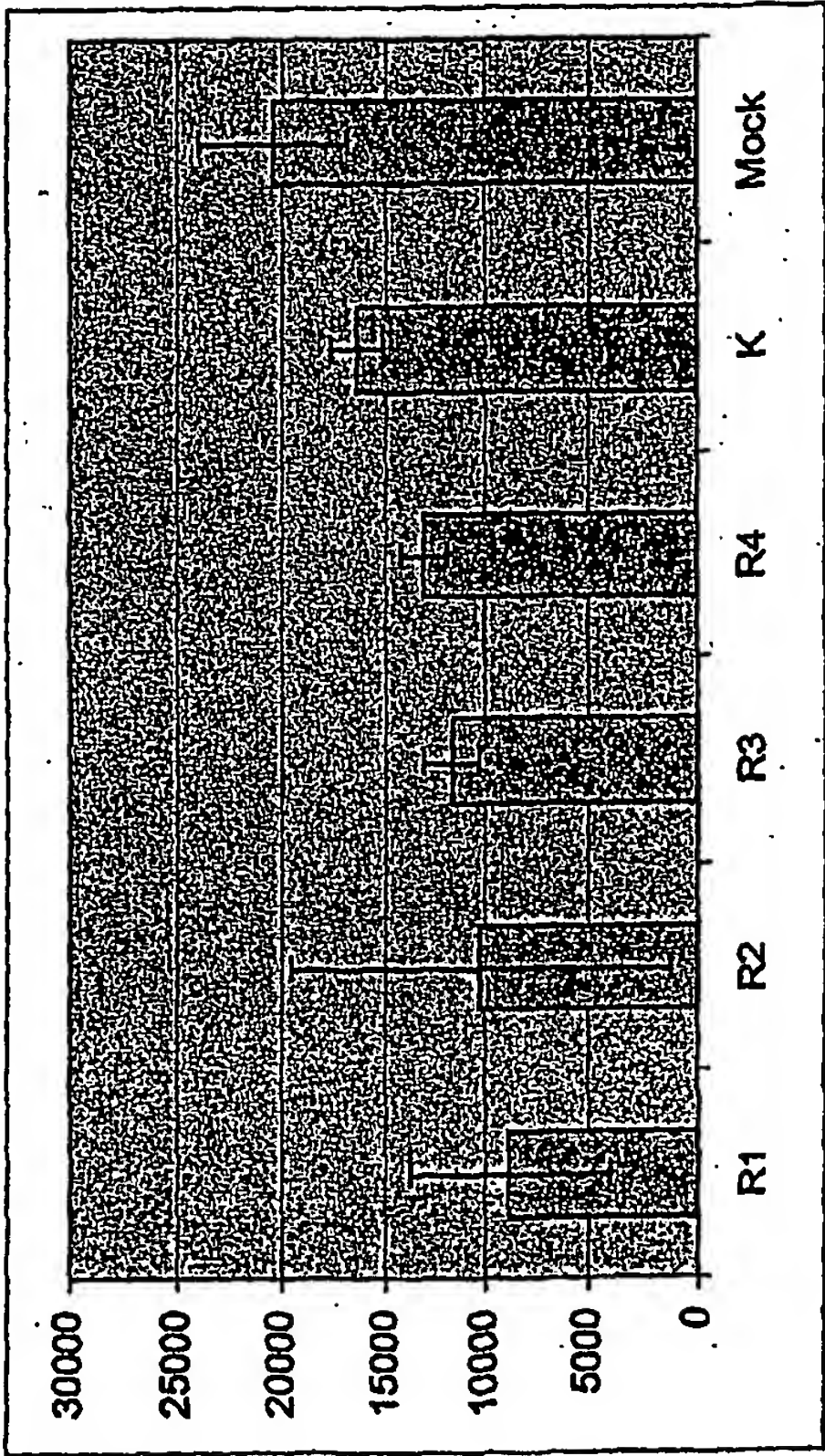


Fig. 25b



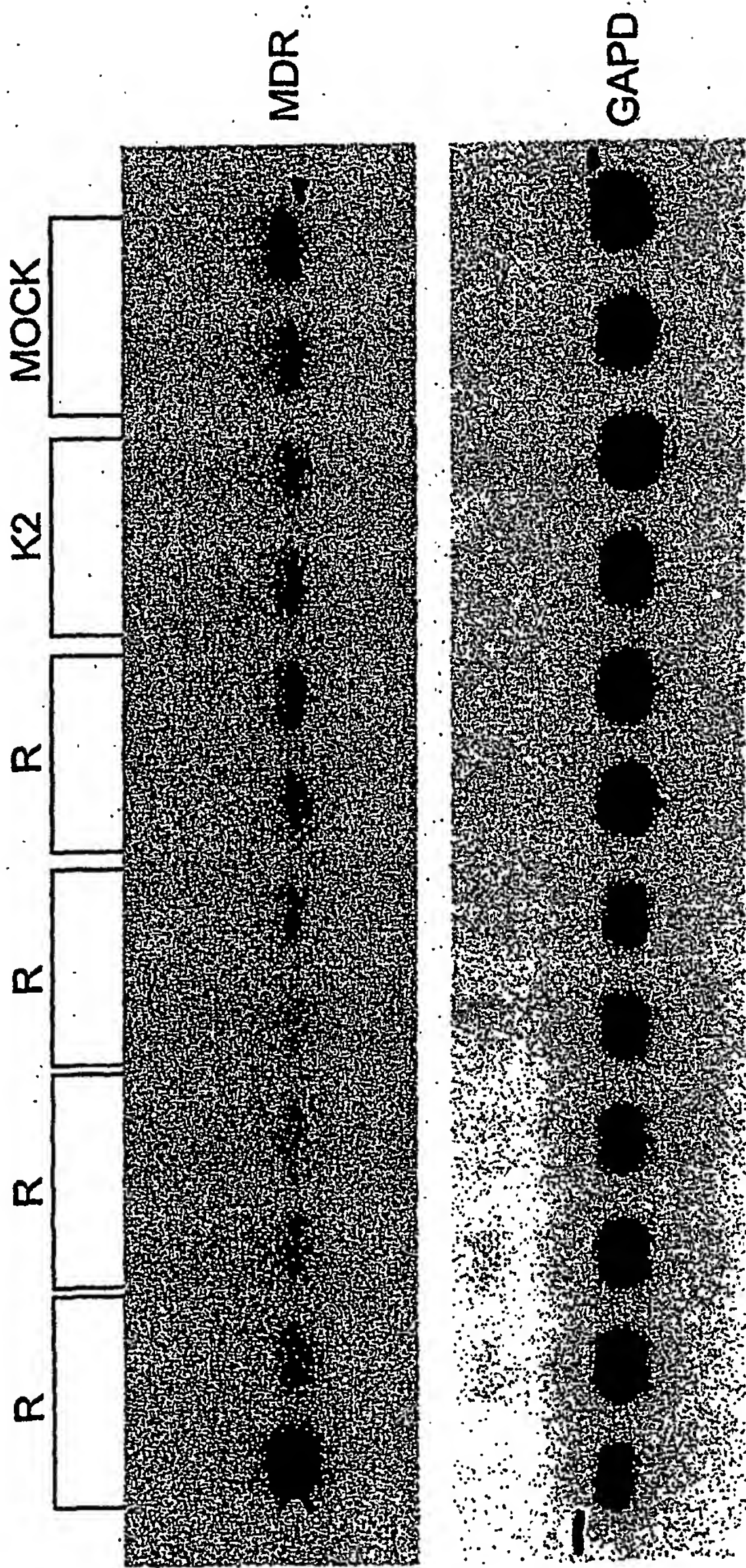


Fig. 26a

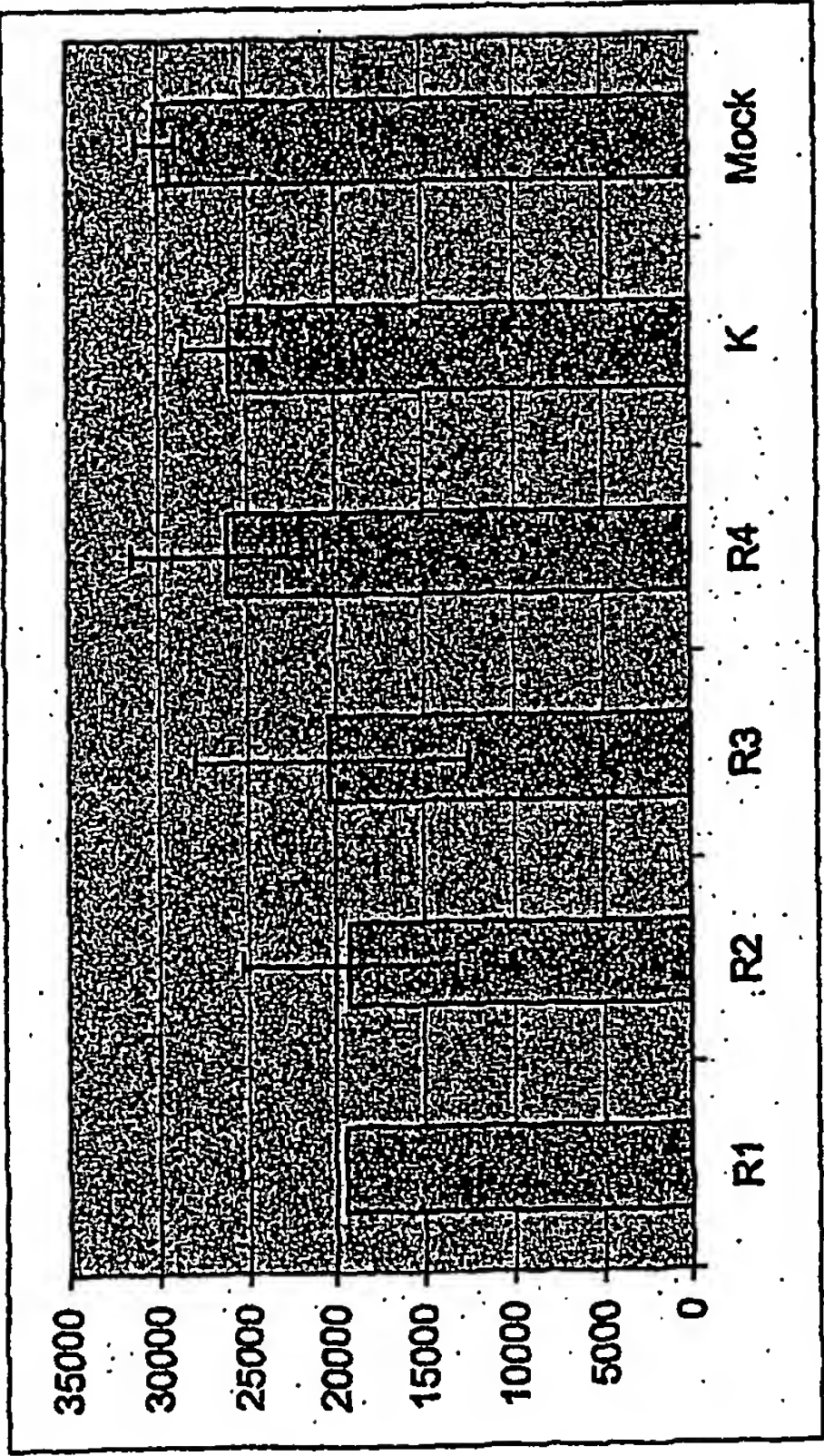


Fig. 26b

20/20

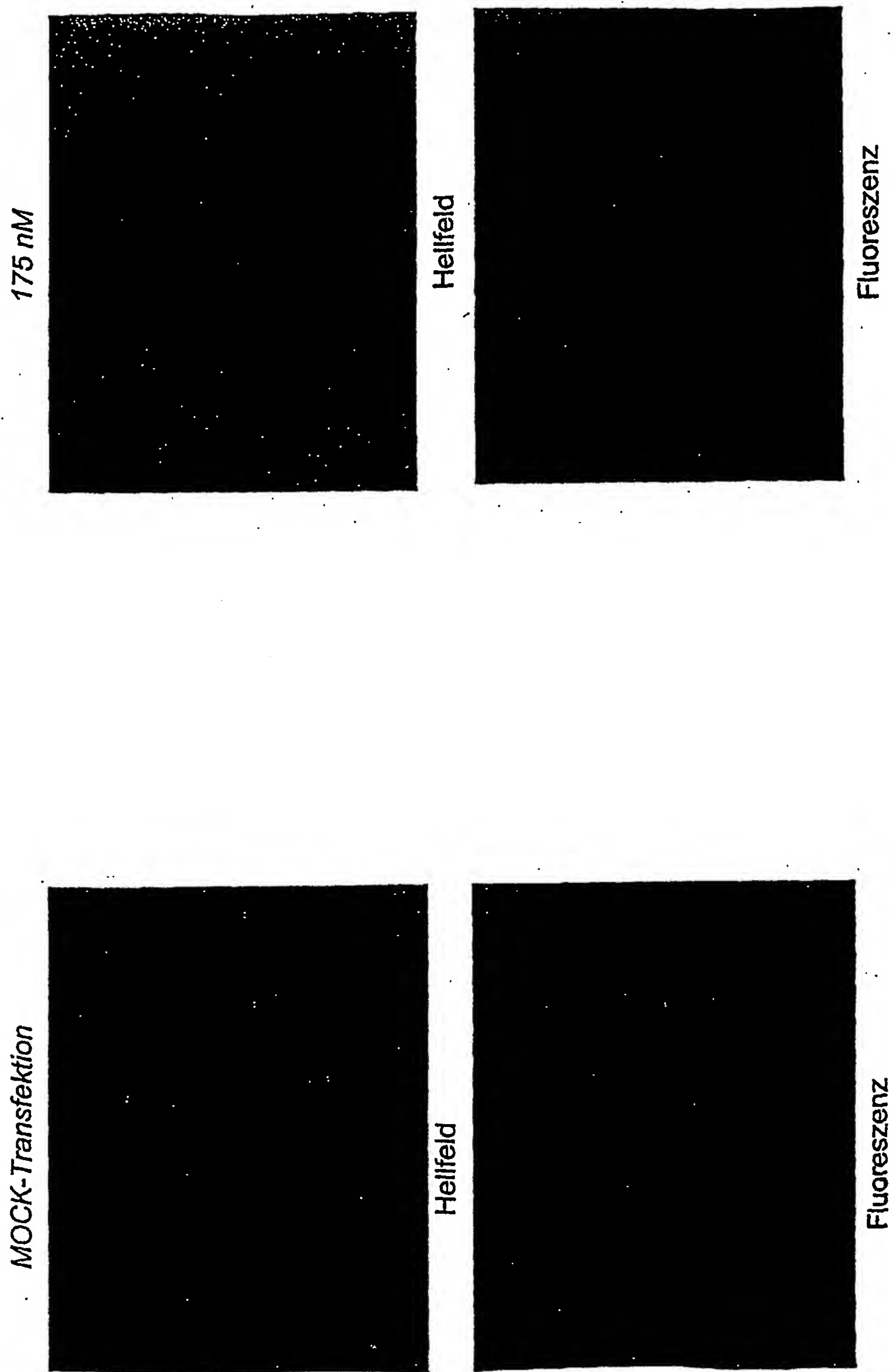


Fig. 27

## SEQUENZPROTOKOLL

&lt;110&gt; Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression  
eines Zielgens

&lt;130&gt;

10 <140>  
<141>

&lt;160&gt; 142

15 &lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 2955

&lt;212&gt; DNA

20 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; Eph A1

&lt;310&gt; NM00532

25

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; ephrin A1

&lt;310&gt; NM00532

30 &lt;400&gt; 1

atggagcggc	gctggcccct	ggggctaggg	ctgggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccggggggcg	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgcccc	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
35	cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag 300
	ttcacctg	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag 360
	accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc 420
	ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg 480
	tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc 540
40	ctctacctcg	ctttccacaa	cccgggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc 600
	taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc 660
	cccgtggtg	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg 720
	ccctcaggtg	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggg	gcctgtagga 780
	cggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tggtgcctgc 840
45	cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acaccccat	gtctcacgtg	ccccagcag 900
	agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct 960
	cccggggagg	gccccagggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc 1020
	ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaa	ccccagcaga	tacgggggga 1080
	cgccaggatg	tcagatacac	tgtgaggtgt	tcccagtgct	agggcacagc	acaggacggg 1140
50	gggccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cggggggccc	ggcgctcacc 1200
	acacctgcag	tgcatgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcca	actacacctt	taatgtggaa 1260
	gccccaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc 1320
	agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactggtgaa	gaaagaaccg 1380
	aggcaactag	agctgacctg	ggcgggggtc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc 1440
55	tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacgggtacc	agatggttct	agaaccagg 1500
	gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtccg	aatgctgacc 1560
	ccactgggtc	ctggcccttt	ctccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc 1620
	aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc 1680
	ttgctgcttg	ggattctcgt	tttccgggtc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg 1740
60	cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggg 1800
	acctccaggc	atacgaggac	cctgcacagg	gagccttgga	ctttacccgg	aggctgggtc 1860
	aattttccct	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa 1920



	ggagagtttg	gggaagtgtg	tcgaggggacc	ctcagggtcc	ccagccagga	ctgcaagact	1980
	gtggccatta	agaccttaaa	agacacatcc	ccagggtggc	agtgggtggaa	cttccttcga	2040
	gaggcaacta	tcattgggcca	gttttagccac	ccgcatattc	tgcattctgga	aggcgtcgtc	2100
5	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaatgcagc	cctggatgcc	2160
	ttcctgaggg	agcgggagga	ccagctgggc	cctgggcagc	tagtggccat	gctgcagggc	2220
	atagcatctg	gcatgaacta	cctcagtaat	cacaattatg	tccaccggga	cctggctgcc	2280
	agaaacatct	tggatgaatca	aaacctgtgc	tgcaagggtgt	ctgacttttg	cctgactcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacgaa	acccaggag	gaaagatccc	tatccgttgg	2400
	acagcccctg	aagccattgc	ccatcggatc	ttcaccacag	ccagcgatgt	gtggagcttt	2460
10	gggattgtga	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatgggga	gatgagcaat	2520
	caggaggtta	tgaagagcat	tgaggatggg	taccgggtgc	ccccctctgt	ggactgccct	2580
	gcccctctgt	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgcccg	ccggccacac	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	tctggagcaa	ctgcttgcca	acccccactc	cctgcggacc	2700
	attgccaaact	ttgaccccag	ggtgactctt	cgcctgccc	gcctgagtgg	ctcagatggg	2760
15	atcccgtatc	gaaccgtctc	tgagtggctc	gagtcctac	gcatgaaacg	ctacatcctg	2820
	cacttccact	cggctgggct	ggacaccatg	gagtgtgtgc	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaatcac	actgcccggg	caccagaagc	gcattctttg	cagtattcag	2940
	ggattcaagg	actga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagttgcgc	gcaggccggc	gggcgggagc	ggacaccgag	gccggcggtgc	aggcgtgcgg	60
	gtgtgcggga	gccgggctcg	gggggatcgg	accgagagcg	agaagcgcg	catggagctc	120
	caggcagccc	gcgcctgctt	cgccctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggccgcggcg	180
	gcgcagggca	aggaagtggg	actgctggac	tttgcctgag	ctggagggga	gctcggctgg	240
35	ctcacacacc	cgtatggcaa	aggggtggac	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatgccg	300
	atctacatgt	actccgtgtg	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaactg	gctccgcacc	360
	aactgggtgt	accgaggaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagtt	tactgtacgt	420
	gactgcaaca	gcttccctgg	tggcgccagc	tcctgcaagg	agactttcaa	cctctactat	480
	gccgagtcgg	acctggacta	cggcaccaac	ttccagaagc	gcctgttcac	caagattgac	540
40	accattgcgc	ccgatgagat	caccgtcagc	agcgacttcg	aggcacgcca	cgtgaagctg	600
	aacgtggagg	agcgtccgtg	ggggccgctc	acccgcaaag	gcttctacct	ggccttccag	660
	gatatcgggtg	cctgtgtggc	gctgctctcc	gtccgtgtct	actacaagaa	gtgccccgag	720
	ctgctgcagg	gcctggccca	cttccctgag	accatcgccg	gctctgatgc	accttccctg	780
	gccactgtgg	ccggcacctg	tgtggaccat	gccgtgggtg	caccgggggg	tgaagagccc	840
45	cgtatgcact	gtgcagtggg	tggcgagtgg	ctgggtgcca	ttgggcagtg	cctgtgccag	900
	gcaggctacg	agaagggtgg	ggatgcctgc	caggcctgct	cgccctggatt	ttttaagttt	960
	gaggcatctg	agagcccctg	cttggagtgc	cctgagcaca	cgctgccatc	ccctgagggt	1020
	gccacctcct	gcgagtgtga	ggaaggcttc	ttccgggcac	ctcaggaccc	agcgtcgatg	1080
	ccttgccacac	gacccccctc	cgccccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccaa	1140
50	gtggagctgc	gctggacgcc	ccctcaggac	agcggggggc	gcgaggacat	tgtctacagc	1200
	gtcacctgcg	aacagtgtctg	gcccagagtct	ggggaatgcg	ggccgtgtga	ggccagtgtg	1260
	cgctactcgg	agcctcctca	cggactgacc	cgcaccagtg	tgacagtgag	cgacctggag	1320
	ccccacatga	actacacctt	caccgtggag	gcccgcattg	gcgtctcagg	cctggtaacc	1380
	agccgcagct	tccgtactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagcccc	caagggtgag	1440
55	ctggagggcc	gcagcaccac	ctcgcttagc	gtctcctgga	gcatcccccc	gccgcagcag	1500
	agccgagtgt	ggaagtacga	ggtcacttac	cgcaagaagg	gagactccaa	cagctacaat	1560
	gtgcgccgca	ccgagggttt	ctccgtgacc	ctggacgacc	tggccccaga	caccacctac	1620
	ctgggtccagg	tgcaggcact	gacgcaggag	ggccaggggg	ccggcagcaa	ggtgcacgaa	1680
	ttccagacgc	tgtccccgga	gggatctggc	aacttgggcg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	ggtgtggtcc	tgcttctggg	gctggcagga	gttggtctct	ttatccaccg	caggaggaag	1800
	aaccagcgtg	cccgcacgtc	cccggaggac	gtttacttct	ccaagtccga	acaactgaag	1860
	cccctgaaga	catacgtgga	ccccacaca	tatgaggacc	ccaaccaggc	tgtgttgaag	1920

	ttcactaccg	agatccatcc	atcctgtgtc	actcggcaga	aggtgatcgg	agcaggagag	1980
	tttggggagg	tgtacaaggg	catgctgaag	acatcctcgg	ggaagaagga	ggtgccgggtg	2040
	gccatcaaga	cgctgaaagc	cggctacaca	gagaagcagc	gagtggactt	cctcggcgag	2100
	gccggcatca	tgggccagtt	cagccaccac	aacatcatcc	gcctagaggg	cgtcatctcc	2160
5	aaatacaagc	ccatgatgat	catcactgag	tacatggaga	atggggccct	ggacaagtcc	2220
	cttcgggaga	aggatggcga	gttcagcgtg	ctgcagctgg	tgggcatgct	gcggggcatc	2280
	gcagctggca	tgaagtacct	ggccaacatg	aactatgtgc	accgtgacct	ggctgcccgc	2340
	aacatcctcg	tcaacagcaa	cctggctctgc	aagggtgtctg	actttggcct	gtcccgcgtg	2400
	ctggaggacg	accccgaggc	cacctacacc	accagtggcg	gcaagatccc	catccgctgg	2460
10	accgccccgg	aggccatttc	ctaccggaag	ttcacctctg	ccagcgacgt	gtggagcttt	2520
	ggcattgtca	tgtgggaggt	gatgacctat	ggcgagcggc	cctactggga	gttgtccaac	2580
	cacgaggtga	tgaagccat	caatgatggc	ttccggctcc	ccacacccat	ggactgcccc	2640
	tcgcccattc	accagctcat	gatgcagtgc	tggcagcagg	agcgtgcccg	ccgccccaa	2700
	ttcgttgaca	tcgtcagcat	cctggacaag	ctcattcgtg	cccctgactc	cctcaagacc	2760
15	ctggctgact	ttgacccccg	cgtgtctatc	cggctcccca	gcacgagcgg	ctcggagggg	2820
	gtgcccttcc	gcacggtgtc	cgagtggctg	gagtcacatca	agatgcagca	gtatacggag	2880
	cacttcatgg	cggccggcta	cactgccatc	gagaaggtgg	tgcagatgac	caacgacgac	2940
	atcaagagga	ttgggggtgcg	gctgcccggc	caccagaagc	gcatcgccct	cagcctgctg	3000
20	ggactcaagg	accaggtgaa	cactgtgggg	atccccatct	ga		3042
	<210>	3					
	<211>	2953					
	<212>	DNA					
25	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	ephrin A3					
	<310>	NM005233					
30	<400>	3					
	atggattgtc	agctctccat	cctcctcctt	ctcagctgct	ctgttctcga	cagcttcggg	60
	gaactgattc	cgcagccttc	caatgaagtc	aatctactgg	attcaaaaac	aattcaaggg	120
	gagctgggct	ggatctctta	tccatcacat	gggtgggaag	agatcagtgg	tgtggatgaa	180
35	cattacacac	ccatcaggac	ttaccaggtg	tgcaatgtca	tggaccacag	tcaaaacaat	240
	tggctgagaa	caaactgggt	ccccaggaac	tcagctcaga	agatttatgt	ggagctcaag	300
	ttcactctac	gagactgcaa	tagcattcca	ttgggttttag	gaacttgcaa	ggagacattc	360
	aacctgtact	acatggagtc	tgatgatgat	catgggggtga	aatttcgaga	gcatcagttt	420
	acaaagattg	acaccattgc	agctgatgaa	agtttcactc	aaatggatct	tggggaccgt	480
40	attctgaagc	tcaacactga	gattagagaa	gtaggtcctg	tcaacaagaa	gggattttat	540
	ttggcatttc	aagatgttgg	tgettgtgtt	gccttgggtg	ctgtgagagt	atacttcaaa	600
	aagtgcccat	ttacagtga	gaatctggct	atgtttccag	acacggtacc	catggactcc	660
	cagtcacctg	tggaggttag	agggtcttgt	gtcaacaatt	ctaaggagga	agatcctcca	720
	aggatgtact	gcagtacaga	aggcgaatgg	cttgtaccca	ttggcaagtg	ttcctgcaat	780
45	gctggctatg	aagaaagagg	ttttatgtgc	caagcttgtc	gaccagggtt	ctacaaggca	840
	ttggatggta	atatgaagtg	tgetaagtgc	ccgcctcaca	gttctactca	ggaagatgg	900
	tcaatgaact	gcagggtgtg	gaataattac	ttccggggcag	acaaagaccc	tccatccatg	960
	gcttgtagcc	gacctccatc	ttcaccaaga	aatgttatct	ctaataataa	cgagacctca	1020
	gttatcctgg	actggagttg	gcccctggac	acaggaggcc	ggaaagatgt	taccttcaac	1080
50	atcatatgta	aaaaatgtgg	gtggaatata	aaacagtgtg	agccatgcag	cccaaagtgc	1140
	cgcttcctcc	ctcgacagtt	tggactcacc	aacaccacgg	tgacagtgac	agaccttctg	1200
	gcacatacta	actacacctt	tgagattgat	gccgttaatg	gggtgtcaga	gctgagctcc	1260
	ccaccaagac	agtttgctgc	ggtcagcatc	acaactaatc	aggctgctcc	atcacctgtc	1320
	ctgacgatta	agaaagatcg	gacctccaga	aatagcatct	ctttgtcctg	gcaagaacct	1380
55	gaacatccta	atgggatcat	attggactac	gagggtcaa	actatgaaaa	gcagggaaca	1440
	gaaacaagtt	ataccattct	gagggcaaga	ggcacaatg	ttaccatcag	tagcctcaag	1500
	cctgacacta	tatacgtatt	ccaaatccga	gcccgaacag	ccgctggata	tgggacgaac	1560
	agccgcaagt	ttgagtttga	aactagtcga	gactctttct	ccatctctgg	tgaaagtagc	1620
	caagtgggtca	tgatcgccat	ttcagcggca	gtagcaatta	ttctcctcac	tgttgtcatc	1680
60	tatgttttga	ttgggaggtt	ctgtggctat	aagtcaaaac	atggggcaga	tgaaaaaaga	1740
	cttcattttg	gcaatgggca	tttaaaactt	ccaggctctca	ggacttatgt	tgaccacacat	1800
	acatatgaag	accctaccca	agctgttcat	gagtttgcca	aggaattgga	tgccaccaac	1860

	atatccattg	ataaagttgt	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggtcgctta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
	aatatcattc	gactggaagg	agttgttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgtcacagaa	2100
5	tacatggaga	atggttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgcca	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcacctggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgtg	2280
	aaggtttctg	atttcggact	tccgcgtgtc	ctggaggatg	accagaagc	tgcttataca	2340
	acaagaggag	ggaagatccc	aatcagggtg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
10	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggagttaa	gggattgttc	tctgggagggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgcca	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tggcagaaag	acaggaacaa	cagaccaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	cttatccgga	atcccggcag	cctgaagatc	atcaccagt	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttctgg	accaaagcaa	tgtggatata	tctaccttc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatgggtgtc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	gcgtggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttgggtgtcac	cgtgggtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggccca	2940
20	gttcccgtgt	aaa					2953
	<210> 4						
	<211> 2784						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A4						
	<310> XM002578						
30	<400> 4						
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaacccagc	60
	cagaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggctcagag	ggtgtatat	120
	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcttccgg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
35	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggacatt	300
	ggtgacagaa	tcatgaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaag	360
	gggtttttacc	tggcttttca	ggatgtgggg	gcctgcatcg	ccctgggtatc	agtccgtgtg	420
	ttctataaaa	agtgtccact	cacagtccgc	aatctggccc	agtttcctga	caccatcaca	480
40	ggggctgata	cgtcttccct	ggtggaagtt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaatgta	ctgtggggca	gatggtgaat	ggctgggtacc	cattggcaac	600
	tgcctatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaagcttg	caaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaagt	gcccacccca	cagctactct	720
	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
45	gctgcctcta	tgccctgcac	ccgtccacca	tctgctcccc	tgaacttgat	ttcaaattgc	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacagggtg	ccgccaggac	900
	atttcctata	atgtggtatg	caagaaatgt	ggagctgggtg	accccagcaa	gtgccgaccc	960
	tgtggaagt	gggtccacta	cacccacacg	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagt	1080
50	tccaaatata	accctaacc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggtccaggct	aaagaagtca	caagatacag	tgtggcactg	1200
	gcttggctgg	aaccagatcg	gccaatggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcgga	cagctgccag	gaacacagat	1320
	atcaaaggcc	tgaacctct	cacttcctat	gttttccacg	tgcgagccag	gacagcagct	1380
55	ggctatggag	acttcagtga	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgcc	ttcccggatc	1440
	attggagatg	gggctaactc	cacagtccct	ctggctctctg	tctcggggcag	tgtgggtgctg	1500
	gtggtaatc	tcattgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaaata	cagtaaagcc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggtg	taagaacata	tgtggacccc	1620
	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	ccaaagaaat	tgacgcatcc	1680
60	tgcattaaga	ttgaaaaagt	tataggagtt	ggtgaatttg	gtgaggtatg	cagtgggcgt	1740
	ctcaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctgggttat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttcctgagt	gaggccagca	tcatgggaca	gtttgaccat	1860

	ccgaacatca	ttcacttgga	aggcgtggtc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattttaca	1980
	gtcattcagc	tggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcatcgtga	tctggccgca	cggaacatcc	tggtgaacag	caacttggtc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgatttttg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccaggg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgcgc	cagaagcaat	tgcctatcgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcggg	tacccctctc	aatggactgc	cccattgcgc	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctcccttgaa	ttctctgctg	tggtatcagt	gggcgattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataccaca	2640
	ctagaggctg	tggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattgggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccgt	ctga				2784
20	<210> 5						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
30	atgggtttttc	aaactcggta	cccttcatgg	attatttttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
	tttgcacaca	caggggaggg	gcaggctgcg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttcctct	ccaccaatg	ggtgggaaga	aattagtggg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccagggtg	gccaagtcac	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gatttttgta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttctct	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacattta	atttgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aacctctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gtttttacca	aggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggatttctatc	ttgccttttc	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttgggtttc	tgtcaaagtg	600
	tactacaaga	agtgctggtc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgact	660
40	ggttcagaat	tttcctcttt	agtcgaggtt	cgagggacat	gtgtcagcag	tgcagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccccag	gatgcactgc	agtgcagaag	gagaatgggt	agtgccattt	780
	ggaaaatgta	tctgcaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acacttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggctcca	960
45	tctgaccac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggagtcctc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtaag	cggtgcagtt	gggagcaggg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacattgg	atacatgcc	cagcagactg	gattagagga	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgctagc	ccacgcta	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgatc	ccagaggctc	tttgctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtgag	tggagtaatg	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttcctggc	aggaaccaga	gcaccccaat	ggagtcatca	cagaatatga	aatcaagtat	1440
	tacgagaaag	atcaaaggga	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaacagtg	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctgggttatg	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgctgtg	1680
	gttgctgtag	ctgggaccat	cattttgggtg	ttcatgggtc	ttggcttcat	cattggggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcaccaaacc	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggacct	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	gctagatgcc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgattggg	1920
	gcaggagaa	tcgggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccaggga	aagagatgtt	1980
	gcagttagcca	taaaaaccct	gaaagtgggt	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040



	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
	tcaaatcaag	atgtttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
10	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tgggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcctc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210> 6						
20	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
	nchsnvwr	mdnctdrtn	nmstrctrst	tanmymmsar	chbmdrtnn	tdstrctrgrn	60
30	mstmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbrandnkb	arggnbankh	msanshahar	tntanmyesm	bmrnarnvnd	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmga	tggcccccg	cggggcgcg	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcggcggcg	cgccacctg	cgtgtccg	gcgcgcgcg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgatcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcg	480
	ccggcgcgct	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgccctgggt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggccg	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgcggcgctc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tcccctcagc	aagcgcggt	tctacctggc	cttccaggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcctctact	ataagaagtg	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tggctgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	ccgactcgct	ctcactgggt	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcgagg	gcgagtgggt	960
45	cgtgcccac	ggcaaagtgc	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcgcggg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgccc	1080
	tcccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggaccggc	cgtcctcagc	ctgcacccgg	ccaccctcgg	caccagtga	1200
50	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccct	ccctggaccc	1260
	aggtggccgc	agtgcacatc	cctacaatgc	cgtgtgccgc	cgctgcccct	gggactgag	1320
	ccgctgcgag	gcatgtggga	gcggcaccgc	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctgggtgc	1380
	ggccagccct	ctgggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtcaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcgg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtgg	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagccga	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggcct	1860
60	ggtgggtgct	ctgctcctgc	tcatctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacc	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

	cacctacgag	gagccaggcc	gggcggggccg	cagtttcact	cgggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaatca	tcggctcttg	agactccggg	gaagtctgct	acgggagggt	2160
	gcgggtgcca	gggcagcggg	atgtgcccg	ggccatcaag	gccctcaaag	ccggctacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tcctgagcga	ggcgtccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
5	caacatcatc	cgctctgagg	gtgtcgtcac	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
	catgcagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgccggc	atgcgctacc	tctcagacct	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggccgcccc	caacgtcctg	gttgacagca	acctgggtctg	2520
	caaggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gacccggatg	ctgcctacac	2580
10	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttcgcgcac	2640
	cttctcctcg	gccagcgacg	tgtggagctt	cggcgtggtc	atgtgggagg	tgctggccta	2700
	tggggagcgg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tggaggaggg	2760
	gtaccgcctg	cccgcaccca	tgggctgccc	ccacgccctg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gaccgggcgc	agcggcctcg	cttctcccag	attgtcagtg	tcctcgatgc	2880
15	gtcatccgc	agccctgaga	gtctcagggc	caccgccaca	gtcagcaggt	gcccaccccc	2940
	tgcttctg	cggagctgct	ttgacctccg	agggggcagc	gggtggcggg	ggggcctcac	3000
	cgtgggggac	tggctggact	ccatccgcat	gggccgggtac	cgagaccact	tcgctgcggg	3060
	cggatactcc	tctctgggca	tgggtgctacg	catgaacgcc	caggacgtgc	gcgccctggg	3120
	catcaccctc	atggggccacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgcggggcca	3180
20	gctgaccagc	acccaggggc	cccgccggca	cctctga			3217
	<210> 7						
	<211> 1497						
25	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<308> U83508						
30							
	<300>						
	<302> angiopoietin 2						
	<310> U83508						
35	<400> 7						
	atgacagttt	tcctttcctt	tgttttcctc	gctgccattc	tgactcacat	aggggtgcagc	60
	aatcagcgcc	gaagtccaga	aaacagtggg	agaagatata	accggattca	acatgggcaa	120
	tgtgcctaca	ctttcattct	tccagaacac	gatggcaact	gtcgtgagag	tacgacagac	180
	cagtacaaca	caaacgctct	gcagagagat	gctccacacg	tggaaaccgga	tttctcttcc	240
40	cagaaacttc	aacatctgga	acatgtgatg	gaaaattata	ctcagtggct	gcaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgttgaaaa	catgaagtcg	gagatggccc	agatacagca	gaatgcagtt	360
	cagaaccaca	cggctaccat	gctggagata	ggaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	cagaccagaa	agctgacaga	tgttgagacc	caggactacta	atcaaacttc	tcgacttgag	480
	atacagctgc	tggagaattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaatgaaa	tcttgaagat	ccatgaaaaa	aacagtttat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atggaaggaa	aacacaagg	agagttggac	accttaaagg	aagagaaaga	gaaccttcaa	660
	ggcttggtta	ctcgtcaaac	atatataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accaccaaca	acagtgtcct	tcagaagcag	caactggagc	tgatggacac	agtccacaac	780
	cttgtcaatc	tttgacttaa	agaaggtgtt	ttactaaagg	gaggaaaaag	agaggaagag	840
50	aaaccattta	gagactgtgc	agatgtatat	caagctgggt	ttaataaaaag	tggaatctac	900
	actatattata	ttaataatat	gccagaaccc	aaaaaggtgt	tttgcaatat	ggatgtcaat	960
	gggggaggtt	ggactgtaat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaagaggc	1020
	tggaaaggaa	ataaaatggg	ttttggaaat	ccctccgggt	aatattggct	ggggaatgag	1080
	tttatTTTTg	ccattaccag	tcagaggcag	tacatgctaa	gaattgagtt	aatggactgg	1140
55	gaagggaacc	gagcctattc	acagtatgac	agattccaca	taggaaatga	aaagcaaaac	1200
	tatagggtgt	attttaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	aacagagcag	cctgatctta	1260
	cacggtgctg	atttcagcac	taaagatgct	gataatgaca	actgtatgtg	caaattgtgcc	1320
	ctcatgttaa	caggaggatg	gtgggttgat	gcttgtggcc	cctccaatct	aaatggaatg	1380
	ttctatactg	cgggacaaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	gggccaggtt	actccttacg	ttccacaact	atgatgattc	gaccttttaga	ttttttga	1497

<210> 8  
<211> 3417  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5  
<300>  
<310> XM001924

10  
<300>  
<302> Tie1

<400> 8

atggtctggc	gggtgcccc	tttcttgctc	cccatcctct	tcttggttct	tcattgtgggc	60
gcggcggtgg	acctgacgct	gctggccaac	ctgcggctca	cggaccccc	gcgcttcttc	120
ctgacttgcg	tgtctgggga	ggccggggcg	gggaggggct	cggacgcctg	gggcccggcc	180
ctgctgctgg	agaaggacga	ccgtatcgtg	cgcaccccg	ccgggccacc	cctgcgcttg	240
gcgcgcaacg	gttcgcacca	ggtcacgctt	cgcggcttct	ccaagccctc	ggacctcgtg	300
ggcgtcttct	cctgctggtg	cgggtgctgg	gcgcggcgca	cgcgcgtcat	ctacgtgcac	360
aacagccctg	gagcccacct	gcttccagac	aaggtcacac	acactgtgaa	caaaggtgac	420
accgctgtac	tttctgcacg	tgtgcacaag	gagaagcaga	cagacgtgat	ctggaagagc	480
aacggatcct	acttctacac	cctggactgg	catgaagccc	aggatgggcg	gttcctgctg	540
cagctcccaa	atgtgcagcc	accatcgagc	ggcatctaca	gtgccactta	cctggaagcc	600
agccccctgg	gcagcgcctt	ctttcggtc	atcgtgcggg	gttgtggggc	tgggcgctgg	660
gggccaggct	gtaccaagga	gtgccaggt	tgctacatg	gaggtgtctg	ccacgaccat	720
gacggcgaat	gtgtatgccc	ccctggcttc	actggcacc	gctgtgaaca	ggcctgcaga	780
gagggccgtt	ttgggcagag	ctgccaggag	cagtgcacc	gcataatcagg	ctgccggggc	840
ctcaccttct	gcctcccaga	cccctatggc	tgctcttggt	gatctggctg	gagaggaagc	900
cagtgccaa	aagcttgtgc	ccctggctat	tttggggctg	attgccgact	ccagtgccag	960
tgtcagaatg	gtggcacttg	tgaccggttc	agtgggtgtg	tctgcccctc	tgggtggcat	1020
ggagtgcact	gtgagaagtc	agaccggatc	cccagatcc	tcaacatggc	ctcagaactg	1080
gagttcaact	tagagacgat	gccccggatc	aactgtgcag	ctgcaggga	ccccttcccc	1140
gtgcggggca	gcatagagct	acgcaagcca	gacggcactg	tgctcctgtc	caccaaggcc	1200
attgtggagc	cagagaagac	cacagctgag	ttcgagggtg	cccgttgggt	tcttgccggc	1260
agtgggttct	gggagtgcgc	tgtgtccaca	tctggcgggc	aagacagccg	gcgcttcaag	1320
gtcaatgtga	aagtgcctcc	cgtgcccctg	gctgcacctc	ggctcctgac	caagcagagc	1380
cgccagcttg	tgggtctccc	gctgggtctc	ttctctgggg	atggacccat	ctccactgtc	1440
cgcctgcact	accggcccca	ggacagtacc	atggactggg	cgaccattgt	ggtggacccc	1500
agtgagaacg	tgacgttaat	gaacctgagg	caaagacag	gatacagtgt	tcgtgtgcag	1560
ctgagccggc	caggggaagg	aggagagggg	gcctgggggc	ctcccaccct	catgaccaca	1620
gactgtcctg	agcctttgtt	gcagccgtgg	ttggagggtc	ggcatgtgga	aggcactgac	1680
cggctgcgag	tgagctggtc	cttgcccttg	gtgcccgggc	cactggtggg	cgacgggttc	1740
ctgctgcgcc	tgtgggacgg	gacacggggg	caggagcggc	gggagaacgt	ctcatcccc	1800
caggcccgc	ctgcccctct	gacgggactc	acgcctggca	cccactacca	gctggatgtg	1860
cagctctacc	actgcacctt	cctggggccc	gcctcgcccc	ctgcacacgt	gcttctgccc	1920
cccagtgggc	ctccagcccc	ccgacacctc	cacgcccagg	ccctctcaga	ctccgagatc	1980
cagctgacat	ggaagcacc	ggaggctctg	cctgggcca	tatccaagta	cgttgtggag	2040
gtgcagggtg	ctgggggtgc	aggagaccca	ctgtggatag	acgtggacag	gcctgaggag	2100
acaagcacca	tcattccgtg	cctcaacgcc	agcacgcgct	acctcttccg	catgcggggc	2160
agcattcagg	ggctcgggga	ctggagcaac	acagtagaag	agtccaccct	gggcaacggg	2220
ctgcaggctg	agggcccagt	ccaagagagc	cgggcagctg	aagagggcct	ggatcagcag	2280
ctgacctctg	cgggtgggtg	ctccgtgtct	gccacctgcc	tcaccatcct	ggctgccctt	2340
ttaaccctgg	tgtgcatccg	cagaagctgc	ctgcatcgga	gacgcacctt	cacctaccag	2400
tcaggctcgg	gcgaggagac	catcctgcag	ttcagctcag	ggaccttgac	acttaccggg	2460
cggccaaaac	tgacgcccga	gcccctgagc	taccagtgct	tagagtggga	ggacatcacc	2520
tttgaggacc	tcattcgggg	ggggaacttc	ggccagggtc	tccggggccat	gatcaagaag	2580
gacgggctga	agatgaacgc	agccatcaaa	atgctgaaag	agtatgcctc	tgaaaatgac	2640
catcgtgact	ttgcggggga	actggaagtt	ctgtgcaaat	tggggcatca	ccccaacatc	2700
atcaacctcc	tgggggcctg	taagaaccga	ggttacttgt	atatcgctat	tgaatatgcc	2760
ccctacggga	acctgctaga	ttttctgcgg	aaaagccggg	tcctagagac	tgaccagct	2820
tttgctcgag	agcatgggac	agcctctacc	cttagctccc	ggcagctgct	gcgtttcgcc	2880
agtgatgcgg	ccaatggcat	gcagtacctg	agtgagaagc	agttcatcca	cagggacctg	2940
gctgcccgga	atgtgctggg	cggagagaac	ctggcctcca	agattgcaga	cttcggcctt	3000



5 tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060  
gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtccttttga 3120  
gtccttcttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180  
gagctctatg aaaagctgcc ccagggctac cgcattggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240  
gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctgg cgggaccgtc cctatgagcg accccccttt 3300  
gcccagattg cgctacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360  
tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcctga 3417

10 <210> 9  
<211> 3375  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15 <300>  
<302> TEK  
<310> L06139

20 <400> 9  
atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcccttc tggaaactgtg 60  
gaaggtgcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120  
tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaaggagc 180  
tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240  
gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300  
25 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgtcaa 360  
caagcttcct tcctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420  
atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttacia aaatgggtcc 480  
ttcatccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540  
gctcagcccc aggatgctgg agtgtactcg gccaggata taggaggaaa cctcttcacc 600  
30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660  
aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720  
atgtgcccct ctgggtttat gggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780  
ggcagaactt gtaaagaaag gtgcagtgga caagagggat gcaagtctta tgtgttctgt 840  
ctccctgacc cctatgggtg ttctgtgccc acaggctgga aggtctgca gtgcaatgaa 900  
35 gcatgccacc ctgggtttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960  
gagatgtgtg atcgtctcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtgt 1020  
gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080  
gtaaacagtg gtaaatttaa tcccatttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140  
gaagaaatga ccctgggtgaa gccggatggg acagtgtctc atccaaaaga ctttaaccat 1200  
40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tccctccccc tgactcagga 1260  
gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320  
gttaaagttc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380  
gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440  
45 cttctataca aaccggttaa tcaactatgt gcttggaac atattcaagt gacaaatgag 1500  
attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactggtc 1560  
cgtcgtggag aggggtggga agggcatcct ggacctgtga gacgcttcac aacagcttct 1620  
atcggactcc ctccctcaag aggtctaaat ctccctgccta aaagtccagac cactctaaat 1680  
ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740  
aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagtgc caggcaactt gacttcggtg 1800  
50 ctacttaaca acttacatcc caggagagcag tacgtggtcc gagctagagt caacaccaag 1860  
gcccaggggg aatggagtga agatctcact gcttggaacc ttagtacat tcttcctcct 1920  
caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaac 1980  
atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaagggtca aggcaagaat 2040  
gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100  
55 ggcctagagc ctgaaacagc ataccagggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160  
agcaaccagc ccttttctca tgaactgggtg accctcccag aatctcaagc accagcggac 2220  
ctcggagggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgcctg 2280  
actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340  
atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctgagggact 2400  
60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460  
tggaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttgcca agttcttaag 2520  
gcgcgcacatc agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

5	gcctccaaag	atgatcacag	ggactttgca	ggagaactgg	aagttctttg	taaacttggg	2640
	caccatccaa	acatcatcaa	tctcttagga	gcatgtgaac	atcgaggcta	cttgtacctg	2700
	gccattgagt	acgcgcccc	tggaaacctt	ctggacttcc	ttcgcaagag	ccgtgtgctg	2760
	gagacggacc	cagcatttgc	cattgccaat	agcaccgcgt	ccacactgtc	ctcccagcag	2820
	ctccttcaact	tcgctgccga	cgtggcccg	ggcatggact	acttgagcca	aaaacagttt	2880
	atccacaggg	atctggctgc	cagaaacatt	ttagttggtg	aaaactatgt	ggcaaaaata	2940
	gcagattttg	gattgtcccc	aggtcaagag	gtgtacgtga	aaaagacaat	gggaaggctc	3000
	ccagtgcgct	ggatggccat	cgagtcactg	aattacagtg	tgtacacaac	caacagtgat	3060
	gtatggctct	atgggtgtgt	actatgggag	attgttagct	taggaggcac	accctactgc	3120
	gggatgactt	gtgcagaact	ctacgagaag	ctgccccagg	gctacagact	ggagaagccc	3180
	ctgaactgtg	atgatgaggt	gtatgatcta	atgagacaat	gctggcggga	gaagccttat	3240
	gagaggccat	catttgccca	gatattggtg	tccttaaaca	gaatgttaga	ggagcgaaag	3300
	acctacgtga	ataccacgct	ttatgagaag	ttacttatg	caggaattga	ctgttctgct	3360
	gaagaagcgg	cctag					3375
20	<210> 10						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<300>						
	<302> beta5 integrin						
	<310> X53002						
30	<400> 10						
	ncbsncvwra	tgccgcgggc	cccggcgccg	ctgtacgcct	gcctcctggg	gctctgcgcg	60
	ctcctgcccc	ggctcgcagg	tctcaacata	tgcactagt	gaagtgccac	ctcatgtgaa	120
	gaatgtctgc	taatccaccc	aaaatgtgcc	tgggtgctcca	aagaggactt	cggaagccca	180
	cgggccatca	cctctcggtg	tgatctgagg	gcaaaccctg	tcaaaaatgg	ctgtggaggt	240
	gagatagaga	gcccagccag	cagcttccat	gtcctgagga	gcctgcccct	cagcagcaag	300
	ggttcgggct	ctgcaggctg	ggacgtcatt	cagatgacac	cacaggagat	tgccgtgaac	360
	ctccggcccg	gtgacaagac	caccttccag	ctacaggttc	gccaggtgga	ggactatcct	420
	gtggacctgt	actacctgat	ggacctctcc	ctgtccatga	aggatgactt	ggacaatatc	480
	cggagcctgg	gcaccaaact	cgcggaggag	atgaggaagc	tcaccagcaa	cttccggttg	540
	ggatttgggt	cttttgttga	taaggacatc	tctcctttct	cctacacggc	accgaggtac	600
	cagaccaatc	cgtgcattgg	ttacaagtgt	tttccaaatt	gcgtcccctc	ctttgggttc	660
	cgccatctgc	tgcctctcac	agacagagt	gacagcttca	atgaggaagt	tcggaaacag	720
	agggtgtccc	ggaaccgaga	tgcctctgag	gggggctttg	atgcagtact	ccaggcagcc	780
	gtctgcaagg	agaagattgg	ctggcgaaag	gatgcactgc	atttgctggg	gttcacaaca	840
45	gatgatgtgc	cccacatcgc	attggatgga	aaattgggag	gcctggtgca	gccacacgat	900
	ggccagtgcc	acctgaacga	ggccaacgag	tacacagcat	ccaaccagat	ggactatcca	960
	tcccttgcc	tgcttgagga	gaaattggca	gagaacaaca	tcaacctcat	ctttgcagt	1020
	acaaaaaacc	atttatatgt	gtacaagaat	tttacagccc	tgatacctgg	aacaacggtg	1080
	gagatttttag	atggagactc	caaaaatatt	attcaactga	ttattaatgc	atacaatagt	1140
	atccggtcta	aagtggagtt	gtcagtctgg	gatcagcctg	aggatcttaa	tctcttcttt	1200
	actgctacct	gccaagatgg	ggtatcctat	cctggtcaga	ggaagtgtga	gggtctgaag	1260
	attggggaca	cggcatcttt	tgaagtatca	ttggaggccc	gaagctgtcc	cagcagacac	1320
	acggagcatg	tgtttgccct	gcggccgggt	ggattccggg	acagcctgga	ggtgggggtc	1380
	acctacaact	gcacgtgcgg	ctgcagcgtg	gggctggaac	ccaacagcgc	caggtgcaac	1440
	gggagcggga	cctatgtctg	cggcctgtgt	gagtgcagcc	ccggctacct	gggcaccagg	1500
	tgcgagtgcc	aggatgggga	gaaccagagc	gtgtaccaga	acctgtgccg	ggaggcagag	1560
	ggcaagccac	tgtgcagcgg	gcgtggggac	tgagctgca	accagtgtct	ctgcttcgag	1620
	agcgagtttg	gcaagatcta	tgggccttct	tgtgagtgcg	acaacttctc	ctgtgccagg	1680
	aacaagggag	tcctctgctc	aggccatggc	gagtgtcact	gcgggggaatg	caagtgccat	1740
60	gcaggttaca	tcggggacaa	ctgtaactgc	tcgacagaca	tcagcacatg	ccggggcaga	1800
	gatggccaga	tctgcagcga	gcgtgggcac	tgtctctgtg	ggcagtgcc	atgcacggag	1860
	ccgggggcct	ttggggagat	gtgtgagaag	tgccccacct	gcccgatgc	atgcagcacc	1920
	aagagagatt	gcgtcgagt	cctgctgtct	cactctggga	aacctgacaa	ccagacctgc	1980
	cacagcctat	gcagggatga	ggtgatcaca	tgggtggaca	ccatcgtgaa	agatgaccag	2040

		gaggctgtgc	tatgtttcta	caaaaccgcc	aaggactgcg	tcatgatgtt	cacctatgtg	2100
		gagctcccca	gtgggaagtc	caacctgacc	gtcctcaggg	agccagagtg	tggaaacacc	2160
		cccaacgcc	tgaccatcct	cctggctgtg	gtcggtagca	tcctccttgt	tgggcttgca	2220
		ctcctggcta	tctggaagct	gcttgtcacc	atccacgacc	ggagggagtt	tgcaaagttt	2280
5		cagagcgagc	gatccagggc	ccgctatgaa	atggcttcaa	atccattata	cagaaagcct	2340
		atctccacgc	acactgtgga	cttcaccttc	aacaagttca	acaaatccta	caatggcact	2400
		gtggactga						2409
10	<210>	11						
	<211>	2367						
	<212>	DNA						
	<213>	Homo sapiens						
15	<300>							
	<302>	beta3 integrin						
	<310>	NM000212						
	<400>	11						
20		atgcgagcgc	ggccgcggcc	ccggccgctc	tgggogactg	tgctggcgct	gggggcgctg	60
		gcggggcggtg	gcgtaggagg	gcccaacatc	tgtaccacgc	gaggtgtgag	ctcctgccag	120
		cagtgcctgg	ctgtgagccc	catgtgtgcc	tggtgctctg	atgaggccct	gcctctgggc	180
		tcacctcgct	gtgacctgaa	ggagaatctg	ctgaaggata	actgtgcccc	agaatccatc	240
		gagttcccag	tgagtgaggc	ccgagtacta	gaggacaggc	ccctcagcga	caagggctct	300
25		ggagacagct	cccaggtcac	tcaagtcagt	ccccagagga	ttgcactccg	gctccggcca	360
		gatgattcga	agaattttctc	catccaagtg	cggcaggtgg	aggattaccc	tgtggacatc	420
		tactacttga	tggacctgtc	ttactccatg	aaggatgata	tgtggagcat	ccagaacctg	480
		ggtaccaagc	tggccaccca	gatgcgaaag	ctcaccagta	acctgcggat	tggcttcggg	540
		gcattttgtg	acaagcctgt	gtcaccatac	atgtatatct	ccccaccaga	ggccctcgaa	600
30		aaccctctgct	atgatatgaa	gaccacctgc	ttgcccattgt	ttggctacaa	acacgtgctg	660
		acgctaactg	accaggtgac	ccgcttcaat	gaggaagtga	agaagcagag	tgtgtcacgg	720
		aaccgagatg	ccccagaggg	tggctttgat	gccatcatgc	aggctacagt	ctgtgatgaa	780
		aagattggct	ggaggaatga	tgcattccac	ttgctgggtg	ttaccactga	tgccaagact	840
		catatagcat	tggacggaag	gctggcaggc	attgtccagc	ctaatgacgg	gcagtgtcat	900
35		gttggttagtg	acaatcatta	ctctgcctcc	actaccatgg	attatccctc	tttggggctg	960
		atgactgaga	agctatccca	gaaaaacatc	aatttgatct	ttgcagtgac	tgaaaatgta	1020
		gtcaatctct	atcagaacta	tagtgagctc	atcccagggg	ccacagttgg	ggttctgtcc	1080
		atggattcca	gcaatgtcct	ccagctcatt	gttgatgctt	atgggaaaat	ccgttctaaa	1140
		gtagagctgg	aagtgcgtga	cctccctgaa	gagttgtctc	tatccttcaa	tgccacctgc	1200
40		ctcaacaatg	aggtcatccc	tggcctcaag	tcttgtatgg	gactcaagat	tggagacacg	1260
		gtgagcttca	gcattgaggc	caaggtgcga	ggctgtcccc	aggagaagga	gaagtccttt	1320
		accataaagc	ccgtgggctt	caaggacagc	ctgatcgctc	aggtcacctt	tgattgtgac	1380
		tgtgcctgcc	aggcccaagc	tgaacctaat	agccatcgct	gcaacaatgg	caatgggacc	1440
		tttgagtgtg	gggtatgccg	ttgtgggcct	ggctggctgg	gatcccagtg	tgagtgtctc	1500
45		gaggaggact	atcgcccttc	ccagcaggac	gaatgcagcc	cccgggaggg	tcagcccgtc	1560
		tgcagccagc	ggggcgagtg	cctctgtggt	caatgtgtct	gccacagcag	tgactttggc	1620
		aagatcacgg	gcaagtactg	cgagtgtgac	gacttctcct	gtgtccgcta	caagggggag	1680
		atgtgctcag	gccatggcca	gtgcagctgt	ggggactgcc	tgtgtgactc	cgactggacc	1740
		ggctactact	gcaactgtac	cacgcgtact	gacacctgca	tgtccagcaa	tgggctgctg	1800
50		tgcagcggcc	gcggcaagtg	tgaatgtggc	agctgtgtct	gtatccagcc	gggctcctat	1860
		ggggacacct	gtgagaagtg	ccccacctgc	ccagatgcct	gcacctttaa	gaaagaatgt	1920
		gtggagtgtg	agaagtttga	ccgggagccc	tacatgaccg	aaaataacctg	caaccgttac	1980
		tgccgtgacg	agattgagtc	agtgaagag	cttaaggaca	ctggcaagga	tgcagtgaat	2040
		tgtacctata	agaatgagga	tgactgtgtc	gtcagattcc	agtactatga	agattctagt	2100
55		ggaaagtcca	tcctgtatgt	ggtagaagag	ccagagtgtc	ccaagggccc	tgacatcctg	2160
		gtggctcctgc	tctcagtgat	gggggccatt	ctgtctcattg	gccttgccgc	cctgtctcatc	2220
		tggaaactcc	tcattcaccat	ccacgaccga	aaagaattcg	ctaaatttga	ggaagaacgc	2280
		gccagagcaa	aatgggacac	agccaacaac	ccactgtata	aagaggccac	gtctaccttc	2340
		accaatatca	cgtaccgggg	cacttaa				2367
60	<210>	12						

<211> 3147  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> alpha v intergrin  
<310> NM0022210

<400> 12  
10 atggccttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggctccc gcggcctccc gcttctttctc 60  
tcgggactcc tgctacctct gtgcgcgcgc ttcaacctag acgtggacag tcctgcccag 120  
tactctggcc ccgaggggaag ttacttcggc ttccgcgtgg atttcttcgt gccagcgcg 180  
tcttcccggg tgtttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240  
gtggaaggag ggcaggctct caaatgtgac tggctctcta cccgccggtg ccagccaatt 300  
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaggatg atccattgga atttaagtcc 360  
catcagtggg ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420  
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctggttgaac atgctttctt 480  
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540  
ggacagggat tttgtcaagg aggattcagc attgatttta cttaaagctga cagagtactt 600  
20 cttggtggtc ctggtagctt ttattggcaa ggctcagctta ttccggatca agtggcagaa 660  
atcgtatcta aatacgacc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720  
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttggtt attctgtggc tgtcggagat 780  
ttcaatgggtg atggcataga tgactttgtt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840  
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900  
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960  
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020  
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaa 1080  
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacgggtt ggcagtgcca tagctccttt gggagatctg 1140  
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaa 1200  
30 ggaattgttt atatcttcaa tgggaagatc acaggcttga acgcagtcct atctcaaata 1260  
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320  
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtagat 1380  
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctgggtc tgaagtgtac 1440  
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500  
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560  
cttaattttc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620  
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680  
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740  
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcgggttg attatagaac agctgctgat 1800  
40 acaacaggct tgcaaccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860  
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920  
gatagtgatc aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980  
gctcagaatc aaggagaagg tgcctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040  
gctgatttca tcgggggtgt ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100  
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtgga tgtgacctg gaaaccaat gaaggctgga 2160  
actcaactct tagctggtct tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220  
gtgaaatttg acttacaaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag ccagttgta 2280  
tctcaciaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagtcct 2340  
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400  
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcattc 2460  
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct taaaaatata ataataacac tctgttgtat 2520  
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580  
ttgagaatta agatctcatc tttgcaaaca actgaaaaga atgacacggt tgccgggcaa 2640  
ggtagcggg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700  
55 actttgggtt gtggagtgc tcagtgttg aagattgtct gccagttgg gagattagac 2760  
agaggaaaga gtgcaatctt gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820  
aaagaaaatc agaattcttc ctattctctg aagtcgtctg cttcatttaa tgtcatagag 2880  
tttccttata agaattcttc aattgaggat atcaccaact ccacattggg taccactaat 2940  
gtcacctggg gcattcagcc agcggccatg cctgtgcctg tgtgggtgat catttttagca 3000  
60 gttctagcag gattgttgct actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060  
tttaaaccggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120  
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147



<210> 13  
 <211> 402  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)  
 10 <310> AF000177  
  
 <400> 13  
 atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttggtt 60  
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120  
 15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180  
 cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttgga 240  
 aaggagagtg acacacccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300  
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360  
 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402  
 20  
  
 <210> 14  
 <211> 1923  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> c-myb  
 <310> NM005375  
 30  
  
 <400> 14  
 atggcccga gaccccggca cagcatatat agcagtgacg aggatgatga ggactttgag 60  
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120  
 acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180  
 35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240  
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300  
 cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360  
 cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420  
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480  
 40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540  
 atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaagggtc aacaggaagg ttatctgcag 600  
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660  
 atgggttttg ctccaggctc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt 720  
 aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780  
 45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840  
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900  
 ctccaatgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960  
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020  
 gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080  
 50 cctggctccc tacctgaaga aagcgcctcg ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140  
 accattctgg ataatgttaa gaacctctta gaatttgag aaacactcca atttatagat 1200  
 tctttcttaa acacttccag taaccatgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260  
 tccaccccc tcattggtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320  
 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccocag ctatcaaaag gtcaatctta 1380  
 55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440  
 tacggctccc tgaagatgct acctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500  
 gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560  
 cccttactga agaaaatcaa acaagagggt gaatctccaa ctgataaata aggaaacttc 1620  
 ttctgtcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680  
 60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agtccggtt taatggcacc agcatcagaa 1740  
 gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acagggtccct ggcgagcccc 1800  
 ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcacctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagccccggac gctgggtcatg 1920  
tga 1923

5 <210> 15  
<211> 544  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> c-myc  
<310> J00120

<400> 15

15 gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgccc accgcccgggc cccggccgctc cctgggtccc 60  
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggtctggc gggaaaaaga acggagggag 120  
ggatcgcgct gagtataaaa gccggtttct ggggttttat ctaactcgct gtagtaattc 180  
cagcgagagg cagagggagc gagcgggccc cgggttaggg tggaagagcc gggcgagcag 240  
agctgcgctg cgggctgctt gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttgcctctctg 300  
20 gccagccct cccgctgctc cccagccag cggctccgca cccttgccgc atccacgaaa 360  
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccc gagcaaggac 420  
gcgactctcc cgacgcgggg aggtatttct gccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480  
caggaccgct ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540  
gtag 544

25

<210> 16  
<211> 618  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A1  
<310> NM004428

35 <400> 16

atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60  
cacaccgtct tctggaacag ttcaaattcc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120  
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgact atgaagatca ctctgtggca 180  
40 gacgctgcca tggagcagta catactgtac ctgggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240  
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcacc ggcccagtgc caagcatggc 300  
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcacctggg caaggagtgc 360  
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaaccatcc accagcatga agaccgctgc 420  
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtctcaggc ccatgtcaat 480  
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagagggtg ggttctaca tagcatcggc 540  
cacagtgtct cccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600  
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <400> 17

atggcgcccg cgcagcgccc gctgctccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgccc 60  
ccgcccttcg cgcgcgcccga ggacgccgccc cgcgccaact cggaccgcta cgcgctctac 120  
tggaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180  
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgctg 240  
60 ccgccggccg agcgcagtgga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300  
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360  
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420

5 gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcca cgcctcccaa tgctgtggac 480  
cgccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cgcccgacca acgagaccct gtacgaggct 540  
cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg cgcctcttc 600  
ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

<210> 18  
<211> 717  
<212> DNA  
10 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A3  
<310> XM001787

15 <400> 18  
atggcgggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60  
ctggcccaag ggcccggagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120  
aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180  
20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggcccgga 240  
ggcggggagc agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300  
gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtgc aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360  
aagttctcgg agaagttcca gcgctacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420  
ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480  
25 atgaagggtg tcgtctgctg cgcctccaca tcgactccg gggagaagcc ggtccccact 540  
ctccccagt tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600  
gagaaccctc aggtgcccga gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660  
cacctgcccc tggcgtggg catcgccctc ttcctcatga cgttcttggc ctccctag 717

30 <210> 19  
<211> 606  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

35 <300>  
<302> ephrin-A3  
<310> XM001784

40 <400> 19  
atgcggctgc tgcccctgct gcggactgtc ctctgggccc cgttcctcgg ctccccctctg 60  
cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct cagggtgctt 120  
cgaggagacg ccgtgggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180  
tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240  
45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300  
ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcage gcttcacacc cttctccctc 360  
ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420  
tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480  
gcccacctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540  
50 cccagcccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttcgtct tctgcgaatt 600  
ctgtga 606

<210> 20  
55 <211> 687  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
60 <302> ephrin-A5  
<310> NM001962

<400> 20							
5	atgttgacag	tggagatggt	gacgctgggtg	tttctgggtgc	tctggatgtg	tgtgttcagc	60
	caggacccgg	gctccaaggc	cgctcgccgac	cgctacgctg	tctactggaa	cagcagcaac	120
	cccagattcc	agaggggtga	ctaccatatt	gatgtctgta	tcaatgacta	cctggatggt	180
	ttctgccctc	actatgagga	ctccgtccca	gaagataaga	ctgagcgcta	tgtcctctac	240
	atggtgaact	ttgatggcta	cagtgcctgc	gaccacactt	ccaaaggggt	caagagatgg	300
10	gaatgtaacc	ggcctcactc	tccaaatgga	ccgctgaagt	tctctgaaaa	attccagctc	360
	ttcactccct	tttctctagg	atttgaattc	aggccaggcc	gagaatattt	ctacatctcc	420
	tctgcaatcc	cagataatgg	aagaagggtcc	tgtctaaagc	tcaaagtctt	tgtgagacca	480
	acaaatagct	gtatgaaaac	tatagggtgtt	catgatcgtg	ttttcgatgt	taacgacaaa	540
	gtagaaaatt	cattagaacc	agcagatgac	accgtacatg	agtcagccga	gccatcccgc	600
	ggcgagaacg	cggcacaac	accaaggata	cccagccgcc	ttttggcaat	cctactgttc	660
	ctcctggcga	tgccttttgac	attatag				687
15							
	<210> 21						
	<211> 2955						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20							
	<400> 21						
25	atggccctgg	attatctact	actgctcctc	ctggcatccg	cagtggctgc	gatggaagaa	60
	acgttaatgg	acaccagaac	ggctactgca	gagctgggct	ggacggccaa	tcctgcgtcc	120
	gggtgggaag	aagtcagtgg	ctacgatgaa	aacctgaaca	ccatccgcac	ctaccagggtg	180
	tgcaatgtct	tcgagcccaa	ccagaacaat	tggtctgctca	ccaccttcac	caaccggcgg	240
	ggggcccatc	gcatctacac	agagatgcgc	ttcactgtga	gagactgcag	cagcctccct	300
30	aatgtcccag	gatcctgcaa	ggagaccttc	aacttgtatt	actatgagac	tgactctgtc	360
	attgccacca	agaagtcagc	cttctgggtct	gaggccccct	acctcaaagt	agacaccatt	420
	gctgcagatg	agagcttctc	ccagggtggac	tttgggggaa	ggctgatgaa	ggtaaacaca	480
	gaagtccagga	gctttgggcc	tcttactcgg	aatggttttt	acctcgcttt	tcaggattat	540
	ggagcctgta	tgtctcttct	ttctgtccgt	gtcttcttca	aaaagtgtcc	cagcattgtg	600
35	caaaattttg	cagtgtttcc	agagactatg	acagggggcag	agagcacatc	tctgggtgatt	660
	gctcggggca	catgcatccc	caacgcagag	gaagtggacg	tgcccatcaa	actctactgc	720
	aacgggggatg	gggaatggat	ggtgcctatt	gggcgatgca	cctgcaagcc	tggttatgag	780
	cctgagaaca	gcgtggcatg	caaggcttgc	cctgcaggga	cattcaaggc	cagccaggaa	840
	gctgaaggct	gctcccactg	cccctccaac	agccgctccc	ctgcagaggc	gtctcccatc	900
40	tgcacctgtc	ggaccggtta	ttaccgagcg	gactttgacc	ctccagaagt	ggcatgcact	960
	agcgtcccat	caggtccccc	caatgttatc	tccatcgtca	atgagacgtc	catcattctg	1020
	gagtggcacc	ctccaaggga	gacagggtggg	cgggatgatg	tgacctacaa	catcatctgc	1080
	aaaaagtgcc	gggcagaccg	ccggagctgc	tcccgtgtg	acgacaatgt	ggagtttgtg	1140
	cccaggcagc	tgggcctgac	ggagtgcgcg	gtctccatca	gcagcctgtg	ggcccacacc	1200
45	ccctacacct	ttgacatcca	ggccatcaat	ggagtctcca	gcaagagtcc	cttcccccca	1260
	cagcacgtct	ctgtcaacat	caccacaaac	caagccgccc	cctccaccgt	tcccatcatg	1320
	caccaagtca	gtgccactat	gaggagcate	accttgtcat	ggccacagcc	ggagcagccc	1380
	aatggcatca	tcctggacta	tgagatccgg	tactatgaga	aggaacacaa	tgagttcaac	1440
	tcctccatgg	ccaggagtca	gaccaacaca	gcaaggattg	atgggctgcg	gcctggcatg	1500
50	gtatatgtgg	tacagggtcg	tgcccgcact	gttgctggct	acggcaagtt	cagtggcaag	1560
	atgtgcttcc	agactctgac	tgacgatgat	tacaagttag	agctgaggga	gcagctgccc	1620
	ctgattgtctg	gctcggcagc	ggccgggggtc	gtgttcgttg	tgtccttggg	ggccatctct	1680
	atcgtctgta	gcaggaaaacg	ggcttatagc	aaagaggctg	tgtacagcga	taagctccag	1740
	cattacagca	caggccgagg	ctccccaggg	atgaagatct	acattgacct	cttcacttat	1800
55	gaggatccca	acgaagctgt	ccgggagttt	gccaaaggaga	ttgatgtatc	ttttgtgaaa	1860
	attgaagagg	tcacgcggagc	aggggagttt	ggagaagtgt	acaaggggcg	tttgaaactg	1920
	ccaggcaaga	gggaaatcta	cgtggccatc	aagaccctga	aggcagggtg	ctcggagaag	1980
	cagcgtcggg	actttctgag	tgaggcgagc	atcatgggccc	agttcgacca	tcctaacatc	2040
	attcgcctgg	aggggtgtgg	caccaagagt	cggcctgtca	tgatcatcac	agagttcatg	2100
60	gagaatgggtg	cattggattc	tttccctcagg	caaaatgacg	ggcagttcac	cgtgatccag	2160
	cttgtgggta	tgctcagggg	catcgctgct	ggcatgaagt	acctggctga	gatgaattat	2220
	gtgcatcggg	acctggctgc	taggaacatt	ctgggtcaaca	gtaacctggg	gtgcaagggtg	2280
	tccttgaggag	ggaagatccc	tgtgagatgg	acagctccag	aggccatcgc	ctaccgcaag	2340
	ttcacttcag	ccagcgacgt	ttggagctat	gggatcgtca	tgtgggaagt	catgtcattt	2460



	ggagagagac	cctattggga	tatgtccaac	caagatgtca	tcaatgccat	cgagcaggac	2520
	taccggctgc	ccccacccat	ggactgtcca	gctgctctac	accagctcat	gctggactgt	2580
	tggcagaagg	accggaacag	ccggccccgg	tttgcggaga	ttgtcaacac	cctagataag	2640
	atgatccgga	accgggcaag	tctcaagact	gtggcaacca	tcaccgccgt	gccttcccag	2700
5	cccctgctcg	accgctccat	cccagacttc	acggccttta	ccaccgtgga	tgactggctc	2760
	agcgccatca	aaatgggtcca	gtacagggac	agcttcctca	ctgctggctt	cacctccctc	2820
	cagctgggtca	cccagatgac	atcagaagac	ctcctgagaa	taggcatcac	cttggcaggc	2880
	catcagaaga	agatcctgaa	cagcattcat	tctatgaggg	tccagataag	tcagtcacca	2940
	acggcaatgg	catga					2955
10							
	<210> 22						
	<211> 3168						
	<212> DNA						
15	<213> Homo sapiens						
	<400> 22						
	atggctctgc	ggaggctggg	ggccgcgctg	ctgctgctgc	cgctgctcgc	cgccgtggaa	60
	gaaacgctaa	tggactccac	tacagcgact	gctgagctgg	gctggatggg	gcacccctcca	120
20	tcaggggtggg	aagaggtgag	tggctacgat	gagaacatga	acacgatccg	cacgtaccag	180
	gtgtgcaacg	tgtttgagtc	aagccagaac	aactggctac	ggaccaagtt	tatccggcgc	240
	cgtggcgccc	accgcatcca	cgtggagatg	aagttttcgg	tgctgactg	cagcagcatc	300
	cccagcgtgc	ctggctcctg	caaggagacc	ttcaacctct	attactatga	ggctgacttt	360
	gactcggcca	ccaagacctt	ccccaaactgg	atggagaatc	catgggtgaa	ggtggatacc	420
25	attgcagccg	acgagagctt	ctcccagggtg	gacctgggtg	gccgcgtcat	gaaaatcaac	480
	accgaggtgc	ggagcttcgg	acctgtgtcc	cgcagcggct	tctacctggc	cttccaggac	540
	tatggcggtc	gcatgtccct	catcgccgtg	cgtgtcttct	accgcaagtg	cccccgcatc	600
	atccagaatg	gcgccatctt	ccaggaaacc	ctgtcggggg	ctgagagcac	atcgctggtg	660
	gctgcccggg	gcagctgcat	cgccaatgcg	gaagaggtgg	atgtacccat	caagctctac	720
30	tgtaacgggg	acggcgagtg	gctgggtgcc	atcgggcgct	gcatgtgcaa	agcaggcttc	780
	gaggccgttg	agaatggcac	cgtctgccga	ggttgctccat	ctgggacttt	caaggccaac	840
	caaggggatg	aggcctgtac	ccactgtccc	atcaacagcc	ggaccacttc	tgaagggggc	900
	accaactgtg	tctgccgcaa	tggctactac	agagcagacc	tggacccctc	ggacatgccc	960
	tgcacaacca	tccctccgc	gccccaggct	gtgatttcca	gtgtcaatga	gacctccctc	1020
35	atgctggagt	ggacccctcc	ccgcgactcc	ggaggccgag	aggacctcgt	ctacaacatc	1080
	atctgcaaga	gctgtggctc	gggcccgggt	gcctgcaccc	gctgcgggga	caatgtacag	1140
	tacgcaccac	gccagctagg	cctgaccgag	ccacgcattt	acatcagtga	cctgctggcc	1200
	cacacccagt	acaccttcga	gatccaggct	gtgaacggcg	ttactgacca	gagcccttc	1260
	tcgcctcagt	tcgcctctgt	gaacatcacc	accaaccagg	cagctccatc	ggcagtgtcc	1320
40	atcatgcac	aggtgagccg	caccgtggac	agcattaccc	tgtcgtggtc	ccagccagac	1380
	cagcccaatg	gcgtgatcct	ggactatgag	ctgcagtact	atgagaagga	gctcagttag	1440
	tacaacgcca	cagccataaa	aagccccacc	aacacgggtca	ccgtgcaggg	cctcaaagcc	1500
	ggcgccatct	atgtcttcca	ggtgcgggca	cgcaccgtgg	caggctacgg	gcgctacagc	1560
	ggcaagatgt	acttccagac	catgacagaa	gccgagtacc	agacaagcat	ccaggagaag	1620
45	ttgccactca	tcatcggtc	ctcgccgct	ggcctgggtc	tcctcattgc	tgtgggtgtc	1680
	atcgccatcg	tgtgtaacag	acgggggttt	gagcgtgctg	actcggagta	cacggacaag	1740
	ctgcaacact	acaccagtgg	ccacatgacc	ccaggcatga	agatctacat	cgatcccttc	1800
	acctacgagg	accccaacga	ggcagtgcgg	gagtttgcca	aggaaattga	catctcctgt	1860
	gtcaaaattg	agcaggtgat	cggagcaggg	gagtttgccg	aggtctgcag	tggccacctg	1920
50	aagctgccag	gcaagagaga	gatctttgtg	gccatcaaga	cgctcaagtc	gggctacacg	1980
	gagaagcagc	gccgggactt	cctgagcgaa	gcctccatca	tgggccaagt	cgaccatccc	2040
	aacgtcatcc	acctggaggg	tgtcgtgacc	aagagcacac	ctgtgatgat	catcaccgag	2100
	ttcatggaga	atggctccct	ggactccttt	ctccggcaaa	acgatgggca	gttcacagtc	2160
	atccagctgg	tgggcatgct	tcggggcatc	gcagctggca	tgaagtacct	ggcagacatg	2220
55	aactatgttc	accgtgacct	ggctgcccgc	aacatcctcg	tcaacagcaa	cctgggtctgc	2280
	aaggtgtcgg	actttgggct	ctcacgcttt	ctagaggacg	atacctcaga	ccccacctac	2340
	accagtgcc	tgggcccga	gatccccatc	cgtggacag	ccccggaagc	catccagtac	2400
	cggaaagtta	cctcgccag	tgatgtgtgg	agctacggca	ttgtcatgtg	ggagggtgatg	2460
	tcctatgggg	agcgcccta	ctgggacatg	accaaccagg	atgtaatcaa	tgccattgag	2520
60	caggactatc	ggctgccacc	gcccattggac	tgcccagagc	ccctgcacca	actcatgctg	2580
	gactgttggc	agaaggaccg	caaccaccgg	cccaagtctg	gccaaattgt	caacacgcta	2640
	gacaagatga	tccgcaatcc	caacagcctc	aaagccatgg	cgccccctctc	ctctggcatc	2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggtctggagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tccgggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgcgggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtcctg	tggagggcca	gccactcgcc	aggaggccac	gggccacggg	aagaaccaag	3000
	cgggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgc	gccgccgcg	tcgccgcgc	cggggcttct	gccgctgctc	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgcccgccg	gctgccgggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtgg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccaggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggcttcgca	cggggttcat	ctggcggcgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaaccctt	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcggctggat	gccggccgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcagc	540
	tttggggcac	tttccaaggc	tggcttctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgcttgcctg	600
	tcgctcatct	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agacctcac	tggggcggag	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcatcccta	acgccgtgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggatgg	tgctgtggtg	tgcttgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaaag	840
	gagtcacagt	gccgcccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggccc	900
	tgcttcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgccagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcccaga	gtgcctgtac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcctc	agcctgctca	cgctgtgatg	acaacgtgga	gttttgtgct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggt	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggccg	tgaatatcac	cacaaaccag	gctgccccgt	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcaccc	tggactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	cgctatgtg	1560
	gtccaggctc	gtgcccgcac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	ttccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtgggtggctg	tcgtgggtcat	cgctatcgtc	1740
	tgctcagga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgctcctg	gaatgaaggt	ttatattgac	ccttttacct	acgaggaccc	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gatcgacgtg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggaat	ttggggaagt	gtgccgtggt	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagaggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaagggtggc	tacaccgaga	ggcagcggcg	ggacttccta	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	cacccaata	taatccggct	cgagggcggtg	2100
	gtcaccaaaa	gtcggccagt	tatgatcctc	actgagttca	tggaaaactg	cgccttgga	2160
	tccttctctc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggctcctc	agctgggtggg	catgttgcg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctggct	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaag	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttctctg	aggatgaccc	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccacccgct	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgat	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccggct	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgctggact	gctgggtgcg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgccag	cgctcagtct	ggcatgtcac	agccctcct	ggaccgcacg	2760

5	gtcccagatt	acacaacctt	cacgacagtt	ggtgattggc	tggatgccat	caagatgggg	2820
	cgggtacaag	agagcttcgt	cagtgcgggg	tttgcattct	ttgacctggt	ggcccagatg	2880
	acggcagaag	acctgctccg	tattgggggtc	accctggccg	gccaccagaa	gaagatcctg	2940
	agcagtatcc	aggacatgcg	gctgcagatg	aaccagacgc	tgcctgtgca	ggtctga	2997
10	<210>	24					
	<211>	2964					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
15	<400>	24					
	atggagctcc	gggtgctgct	ctgctgggct	tcgttggccg	cagctttgga	agagaccctg	60
	ctgaacacaa	aattggaaac	tgctgatctg	aagtgggtga	cattccctca	ggtggacggg	120
	cagtgggagg	aactgagcgg	cctggatgag	gaacagcaca	gcgtgcgcac	ctacgaagtg	180
20	tgtgaagtgc	agcgtgcccc	gggccaggcc	cactggcttc	gcacagggtg	ggtcccacgg	240
	cggggcgccg	tccacgtgta	cgccacgctg	cgcttcacca	tgctcgagtg	cctgtccctg	300
	cctcgggctg	ggcgtcctcg	caaggagacc	ttcaccgtct	tctactatga	gagcgatgcg	360
	gacacggcca	cggccctcac	gccagcctgg	atggagaacc	cctacatcaa	ggtggacacg	420
25	gtggccgcgg	agcatctcac	ccggaagcgc	cctggggccg	aggccaccgg	gaaggtgaat	480
	gtcaagacgc	tgcgctctggg	accgctcagc	aaggctggct	tctacctggc	cttccaggac	540
	caggggtgct	gcatggccct	gctatccctg	cacctcttct	acaaaaagtg	cgcccagctg	600
	actgtgaacc	tgactcgatt	cccggagact	gtgcctcggg	agctgggtgt	gcccgtggcc	660
30	ggtagctgcg	tggtggatgc	cgtccccgcc	cctggcccca	gccccagcct	ctactgccgt	720
	gaggatggcc	agtgggcccga	acagccggtc	acgggctgca	gctgtgctcc	ggggttcgag	780
	gcagctgagg	ggaacaccaa	gtgccgagcc	tgtgccagg	gcaccttcaa	gcccctgtca	840
	ggagaagggt	cctgccagcc	atgccagcc	aatagccact	ctaaccacat	tggatctgcc	900
35	gtctgccagt	gccgcgtcgg	ggacttccgg	gcacgcacag	acccccgggg	tgcaccctgc	960
	accacccctc	cttcggctcc	gcggagcgtg	gtttccccgc	tgaacggctc	ctccctgcac	1020
	ctggaatgga	gtgccccct	ggagtctggt	ggccgagagg	acctcaccta	cgccctccgc	1080
	tgccgggagt	gccgaccggg	aggctcctgt	gcgccctgcg	ggggagacct	gacttttgac	1140
40	cccggccccc	gggacctgg	ggagccctgg	gtggtgggtc	gagggctacg	tccggacttc	1200
	acctatacct	ttgagggtcac	tgcattgaac	ggggtatcct	ccttagccac	ggggcccgtc	1260
	ccatttgagc	ctgtcaatgt	caccactgac	cgagaggtag	ctcctgcagt	gtctgacatc	1320
	cgggtgacgc	ggtcctcacc	cagcagcttg	agcctggcct	gggctgttcc	ccgggcaccc	1380
45	agtggggcgt	ggctggacta	cgaggtcaaa	taccatgaga	agggcgccga	gggtcccagc	1440
	agcgtgcggt	tcctgaagac	gtcagaaaac	cgggcagagc	tgccgggggt	gaagcgggga	1500
	gccagctacc	tggtgcaggt	acgggcgcgc	tctgaggccg	gctacggggc	cttcggccag	1560
	gaacatcaca	gccagaccca	actggatgag	agcgagggtc	ggcgggagca	gctggccctg	1620
50	attgcgggca	cggcagtcgt	gggtgtgggtc	ctggctcctg	tggtcattgt	ggtcgcagtt	1680
	ctctgcctca	ggaagcagag	caatgggaga	gaagcagaat	attcggacaa	acacggacag	1740
	tatctcatcg	gacatggtac	taaggctctac	atcgaccctt	tcacttatga	agaccctaata	1800
	gaggctgtga	gggaatttgc	aaaagagatc	gatgtctcct	acgtcaagat	tgaagagggtg	1860
55	attggtgcag	gtgagtttgg	cgaggtgtgc	cgggggcggc	tcaaggcccc	agggaagaag	1920
	gagagctgtg	tggcaatcaa	gacctgaag	ggtggctaca	cggagcggca	gcggcgtgag	1980
	tttctgagcg	aggcctccat	catggggccag	ttcgagcacc	ccaatatcat	ccgcctggag	2040
	ggcgtgggtca	ccaacagcat	gcccgtcatg	attctcacag	agttcatgga	gaacggcgcc	2100
60	ctggactcct	tcctgcgggt	aaacgacgga	cagttcacag	tcattccagct	cgtgggcatg	2160
	ctgcggggca	tcgcctcggg	catgcggtac	cttgccgaga	tgagctacgt	ccaccgagac	2220
	ctggctgctc	gcaacatcct	agtcaacagc	aacctcgtct	gcaaagtgtc	tgactttggc	2280
	ctttcccgat	tcctggagga	gaactcttcc	gatcccacct	acacgagctc	cctgggagga	2340
65	aagattccca	tccgatggac	tgccccggag	gccattgcct	tccggaagtt	cacttccgcc	2400
	agtgatgcct	ggagttacgg	gattgtgatg	tgggagggtga	tgtcatttgg	ggagaggccg	2460
	tactgggaca	tgagcaatca	ggacgtgatc	aatgccattg	aacaggacta	ccggctgccc	2520
	ccgccccag	actgtcccac	ctccctccac	cagctcatgc	tggactgttg	gcagaaagac	2580
70	cggaatgccc	ggccccgctt	ccccaggtg	gtcagcgccc	tggacaagat	gatccggaac	2640
	cccgccagcc	tcaaaatcgt	ggccccggag	aatggcgggg	cctcacaccc	tctcctggac	2700
	cagcggcagc	ctcactactc	agcttttggc	tctgtggggc	agtggcttcg	ggccatcaaa	2760
	atgggaagat	acgaagcccg	tttcgcagcc	gctggctttg	gctccttcga	gctggtcagc	2820
75	cagatctctg	ctgaggacct	gctccgaatc	ggagtcactc	tggcgggaca	ccagaagaaa	2880
	atcttggcca	gtgtccagca	catgaagtcc	caggccaagc	cgggaacccc	gggtgggaca	2940
	ggaggaccgg	ccccgcagta	ctga				2964

<210> 25  
<211> 1041  
5 <212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> ephrin-B1  
10 <310> NM004429  
  
<400> 25  
atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60  
ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120  
15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggttg gtgatctatc cgaaaatttg agacaagctg 180  
gacatcatct gccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240  
gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300  
tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagt cagccccaac 360  
tacatgggccc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420  
20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480  
atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540  
cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac aggcccctgg tagtcggggc 600  
tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660  
ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720  
25 ttcgcggctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780  
ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840  
tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900  
gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960  
agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccccca gagcccggcg 1020  
30 aacatctact acaagggtctg a 1041  
  
<210> 26  
<211> 1002  
35 <212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<300>  
  
40 <400> 26  
atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60  
agaactgcga ttcccaaata gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaactcc 120  
aaattttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180  
atttgcccca aagtggactc taaaactggt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240  
45 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300  
tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360  
ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaattggg 420  
tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480  
ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540  
50 agacgtccag aactagaagc tgggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600  
aaaccaaatc caggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660  
ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgtc 720  
atcatcatca cgctgggtgg cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780  
ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840  
55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900  
tgccctcact acgagaagggt cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960  
atgccccgcg agagcccggc gaacatttac tacaaggctc ga 1002  
  
60 <210> 27  
<211> 1023  
<212> DNA



<213> Homo sapiens

<400> 27

```
5  atgggggcccc cccatttctgg gccgggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
   gttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggogaataag 120
   aggttccagg cagaggggtg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
   ctctgcccc ggcccgggcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
   ctgtacctgg taggggggtg tcagggccgg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
   cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaate tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
   tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggagg gtgtgtgcct aaccagaggc 480
   atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
   gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
   gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga aggccccctg 660
15 cccctccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
   ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggcggggcaa gccttcggag 780
   agtcgccacc ctggctcctgg ctcccttcggg aggggagggg ctctgggcct ggggggtgga 840
   ggtgggatgg gacctcggga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcgggggtggc 900
   ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtg ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
   tga 1023
```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```
35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
   gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctgggtgcag 120
   cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctggtgtg cgtgccctgg 180
   gacgcacggc cggccccgcg cggccccctc ttccgccagg tgtcctgcct gaaggagctg 240
   gtggcccag tgcctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcga agaactgtgt ggccttcggc 300
   ttgcgcgctg tggacggggc ccgcgggggg cccccgagg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggt gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgct ggggctgctg 420
   ctgcgccgcg tgggcgacga cgtgctgggt cacctgctgg cacgctgcgc gctctttgtg 480
   ctggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgcgggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
   gccactcagg cccggcccc gcccacagct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
   cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggagc tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
   ggcgtgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
   aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
   gaagccacct ctttggaggg tgcgctctct ggcacgcgcc actcccaccc atccgtgggc 900
   cgccagcacc acgcggggccc cccatccaca tcgcggccac cacgtccctg ggacacgcct 960
50 tgtcccccg tgtacgccga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
   ctgcggccct ccttcctact cagctctctg aggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
   gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
   cgcctgcccc agcgtactg gcaaattgcg cccctgttct tggagctgct tgggaaccac 1200
   gcgcagtgcc cctacggggg gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag cccagggct ctgtggcggc ccccgaggag 1320
   gaggacacag accccgctc cctgggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
   gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctgggtg ccccaggcct ctggggctcc 1440
   aggcacaacg aacgcgctt cctcaggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
   gccaaagctc cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttggtg 1560
60 cgcaggagcc caggggttg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
   ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggtcttct 1680
   ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740
```



	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagtg	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtggtg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atrtagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtgga	360
	attggtgctg	gggtgctggt	tgctgcttac	attcaggttt	catttttggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctggtttg	atgtgcacga	tgttggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtccctg	ttcttgact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcatttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatatcc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaagggtgca	gagtgggcag	1260
	acgggtggccc	tggttggaat	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcga	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacaga	ggggatggct	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggg	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatagac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctggtttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcataaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaattgatc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttcttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttgttggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgac	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaatta	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tatagggtcc	aggcttgctg	taattacca	gaatatagca	2520
	aatcttgga	caggaataat	tatatccttc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
45	ttagcaattg	taccatcat	tgcaatagca	ggagttggtg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtagcata	cagaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttggtgg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccacccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtggctccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttgga	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtgggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaaactc	agctctctgg	tgccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttgatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aaggttgctc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720



ttaatagtgg tgttttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780  
gcacagaaaag gcatctatatt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31  
<211> 1318  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)  
<310> XM009232

<400> 31  
15 atggggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60  
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120  
ctgggacagg acctctgcag gaccacgac gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctg 180  
gagctgggtg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggacct gagctatcgg 240  
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggttagactt gtgcaaccag 300  
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360  
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420  
gaagaacagt gcctggatgt ggtgacccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgtcca 480  
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540  
ttccacaaca acgacacctt ccacttcctg aaatgctgca acaccaccaa atgcaacgag 600  
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660  
gggaacagca cccatggatg ctctcttgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720  
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780  
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840  
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900  
30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960  
ctgctaata ga ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020  
cctctctgcc ctggctggat ccggggggacc cttttgccct tccctcggct cccagcccta 1080  
cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140  
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200  
35 cgtggggcaa tgggagagct cttgttatta ttaatatgt tgccgctgtt gtgttggtgt 1260  
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

40 <210> 32  
<211> 636  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

45 <300>  
<302> Bak  
<310> U16811

<400> 32  
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60  
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120  
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180  
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240  
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtcc agaccatgtt gcagcacctg 300  
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360  
55 agtggcatca attggggcgg tgtgggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420  
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgacctgctt cgtggctgac 480  
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540  
ctgaacttgg gcaatggctc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600  
ggccagtttg tggtagaag attcttcaaa tcatga 636  
60

<210> 33

<211> 579  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5 <300>  
 <302> Bax alpha  
 <310> L22473

<400> 33  
 10 atggacgggt ccggggagca gccagagggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180  
 gagtgtctca agcgcacccg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360  
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420  
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480  
 ctccctctct actttgggac gccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540  
 ctcaccgect cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

20

<210> 34  
 <211> 657  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> Bax beta  
 <310> L22474

30

<400> 34  
 atggacgggt ccggggagca gccagagggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180  
 35 gagtgtctca agcgcacccg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360  
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420  
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480  
 40 ctccctcaagc ctccctaccc ccaccaccgc gccctcacca ccgcccctgc cccaccgtcc 540  
 ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600  
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45

<210> 35  
 <211> 432  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50

<300>  
 <302> Bax delta  
 <310> U19599

<400> 35  
 55 atggacgggt ccggggagca gccagagggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccggcg tggacacaga ctccccccga 120  
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggcccg 180  
 gttgtcgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaagggtg 240  
 ccggaactga tcagaacct catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgttg 300  
 60 ggctggatcc aagaccaggg tgggtgggac ggctcctct cctacttttg gacggccacg 360  
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420  
 aagatgggct ga 432

<210> 36  
<211> 495  
5 <212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> Bax epsolin  
10 <310> AF007826  
  
<400> 36  
atggacgggt ccggggagca gcccagagggc ggggggccc a ccagctctga gcagatcatg 60  
aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
15 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180  
gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
gccgccgtgg acacagactc ccccccagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
tctgacggca acttcaactg gggccggggt gtccgccctt tctactttgc cagcaaactg 360  
gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420  
20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480  
aggtgccgga actga 495  
  
<210> 37  
25 <211> 582  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<300>  
30 <302> bcl-w  
<310> U59747  
  
<400> 37  
atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60  
35 aagctgaggg agaaggggta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120  
ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgcacc 180  
ttctctgatc tggcggctca gctgcatgtg accccagget cagcccagca acgcttcacc 240  
caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300  
gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360  
40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420  
agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480  
cgtctgcggg aggggaactg ggcacagtg aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540  
ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582  
  
45  
  
<210> 38  
<211> 2481  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
50  
  
<300>  
<302> HIF-alpha  
<310> U22431  
  
55 <400> 38  
atggagggcg ccggcgggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60  
aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120  
gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcac ttgataaggc ctctgtgatg 180  
aggcttacca tcagctattt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctgggtga tttggatatt 240  
60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatattga aagccttgga tggttttgtt 300  
atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataattgtgaa caaatacatg 360  
ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

	catgaggaaa	tgagagaaat	gcttacacac	agaaatggcc	ttgtgaaaaa	gggtaaagaa	480
	caaaacacac	agcgaagctt	ttttctcaga	atgaagtgtg	ccctaactag	ccgaggaaga	540
	actatgaaca	taaagtctgc	aacatggaag	gtattgcact	gcacaggcca	cattcacgta	600
	tatgatacca	acagtaacca	acctcagtgt	gggtataaga	aaccacctat	gacctgcttg	660
5	gtgctgattt	gtgaacccat	tcctcaccca	tcaaattattg	aaattccttt	agatagcaag	720
	actttcctca	gtcgacacag	cctggatatg	aaattttctt	attgtgatga	aagaattacc	780
	gaattgatgg	gatatgagcc	agaagaactt	ttaggccgct	caatttatga	atattatcat	840
	gctttggact	ctgatcatct	gaccaaactt	catcatgata	tgtttactaa	aggacaagtc	900
	accacaggac	agtacaggat	gcttgccaaa	agagggtgat	atgtctgggt	tgaaactcaa	960
10	gcaactgtca	tatataacac	caagaattct	caaccacagt	gcattgtatg	tgtgaattac	1020
	gttgtgagtg	gtattattca	gcacgacttg	atttttctccc	ttcaacaaac	agaatgtgtc	1080
	cttaaaccgg	ttgaatcttc	agatatgaaa	atgactcagc	tattcaccaa	agttgaatca	1140
	gaagatacaa	gtagcctctt	tgacaaactt	aagaaggaac	ctgatgcttt	aactttgctg	1200
	gccccagccg	ctggagacac	aatcatatct	ttagattttg	gcagcaacga	cacagaaact	1260
15	gatgaccagc	aacttgagga	agtaccatta	tataatgatg	taatgctccc	ctcacccaac	1320
	gaaaaattac	agaatataaa	tttggcaatg	tctccattac	ccaccgctga	aacgccaaag	1380
	ccacttcgaa	gtagtgtctg	ccctgcactc	aatcaagaag	ttgcattaaa	attagaacca	1440
	aatccagagt	cactggaact	ttctttttacc	atgccccaga	ttcaggatca	gacacctagt	1500
	ccttccgatg	gaagcactag	acaaagttca	cctgagccta	atagtcccag	tgaatatgtg	1560
20	ttttatgtgg	atagtgatat	ggtcaatgaa	ttcaagttgg	aattggtaga	aaaacttttt	1620
	gctgaagaca	cagaagcaaa	gaacccattt	tctactcagg	acacagattt	agacttgagg	1680
	atgttagctc	cctatatccc	aatggatgat	gacttccagt	tacgttcctt	cgatcagttg	1740
	tcaccattag	aaagcagttc	cgcaagccct	gaaagcgcaa	gtcctcaaag	cacagttaca	1800
	gtattccagc	agactcaaat	acaagaacct	actgctaattg	ccaccactac	cactgccacc	1860
25	actgatgaat	taaaaacagt	gacaaaagac	cgtatggaag	acattaaaaat	attgattgca	1920
	tctccatctc	ctaccacat	acataaagaa	actactagtg	ccacatcatc	accatataga	1980
	gatactcaaa	gtcggacagc	ctcaccaaac	agagcaggaa	aaggagtcac	agaacagaca	2040
	gaaaaatctc	atccaagaag	ccctaacgtg	ttatctgtcg	ctttgagtca	agaactaca	2100
	gttcctgagg	aagaactaaa	tccaaagata	ctagctttgc	agaatgctca	gagaaagcga	2160
30	aaaatggaac	atgatggttc	actttttcaa	gcagtaggaa	ttggaacatt	attacagcag	2220
	ccagacgatc	atgcagctac	tacatcactt	tcttggaaac	gtgtaaaagg	atgcaaactc	2280
	agtgaacaga	atggaatgga	gcaaaaagaca	attattttaa	taccctctga	tttagcatgt	2340
	agactgctgg	ggcaatcaat	ggatgaaagt	ggattaccac	agctgaccag	ttatgattgt	2400
	gaagttaatg	ctcctataca	aggcagcaga	aacctactgc	aggggtgaaga	attactcaga	2460
35	gctttggatc	aagttaactg	a				2481

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 481

40 &lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; ID1

45 &lt;310&gt; X77956

&lt;400&gt; 39

	atgaaagtgc	ccagtggcag	caccgccacc	gccgccgcgg	gccccagctg	cgcgctgaag	60
	gccggcaaga	cagcgagcgg	tgccggcgag	gtgggtgcgt	gtctgtctga	gcagagcgtg	120
50	gccatctcgc	gctgccgggg	cgccggggcg	cgctgcctg	ccctgctgga	cgagcagcag	180
	gtaaacgtgc	tgctctacga	catgaacggc	tgttactcac	gcctcaagga	gctgggtgcc	240
	accctgcccc	agaaccgcaa	ggtgagcaag	gtggagattc	tccagcacgt	catcgactac	300
	atcagggacc	ttcagttgga	gctgaactcg	gaatccgaag	ttgggacccc	cgggggccga	360
	gggctgccgg	tccgggctcc	gctcagcacc	ctcaacggcg	agatcagcgc	cctgacggcc	420
55	gaggcggcat	gcgttcctgc	ggacgatcgc	atcttgtgtc	gctgaatggt	gaaaaaaaaa	480
	a						481

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 110

60 &lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

<300>  
<302> ID2B  
<310> M96843

5

<400> 40  
tgaaagcctt cagtcgccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60  
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41  
<211> 486  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15

<300>  
<302> ID4  
<310> Y07958

20

<400> 41  
atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60  
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag caccggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120  
gcggcgggcg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcgggcg aggcggcggc cgacgagccg 180  
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctgggtgcc 240  
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300  
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgggccc tgctgaggca gccaccaccg 360  
cccgcggcgc cacaccacc ggccggggacc tgtccagccg cgccgcccgc gaccccgctc 420  
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480  
cgctga 486

30

<210> 42  
<211> 462  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

35

<300>  
<302> IGF1  
<310> NM000618

40

<400> 42  
atgggaaaaa tcagcagtc tccaacccaa ttattttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60  
aagggtgaaga tgcacaccat gtcctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120  
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180  
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac agggatatggc 240  
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300  
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360  
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420  
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43  
<211> 591  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55

<300>  
<302> PDGFA  
<310> NM002607

60

<400> 43  
atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60



5 gaggaagccg agatcccccg cgaggtgacg gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120  
atccggggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180  
accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccgagaa gcggccctg 240  
cccattcgga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300  
gtcattttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacagt ccgccaactt cctgatctgg 360  
cccccgtagc tggagggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420  
cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aagggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480  
aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttgagtg cgcctgcgcg 540  
accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591

10

<210> 44  
<211> 528  
<212> DNA  
15 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> PDGFRA  
<310> XM003568

20

<400> 44  
atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gtctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60  
agtgagccgg agaagagacc ctctttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120  
cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gaggtagcat 180  
25 cctgctgtgg cacgcatgcg tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa 240  
aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgtc 300  
gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgacctg tccctgagga ggaggacctg 360  
ggcaagagga acagacacag ctgcgcagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420  
agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480  
30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tcctgtaa 528

<210> 45  
<211> 1911  
35 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> PDGFRB  
40 <310> XM003790

<400> 45  
atgcggcttc cgggtgcgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60  
ctcctgttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120  
45 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcggttcc agctccggtg 180  
gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccc caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240  
ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300  
accacaaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360  
ccagatccca ccgtgggctt cctcccta atgatccgag aactattcat ctttctcacg 420  
50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480  
cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540  
ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600  
tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660  
gtgcagactg tgggtccgcca ggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720  
55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780  
gtgactgact tcctcttgga tatgccttac cacatccgct ccatacctgca catccccagt 840  
gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgaccat 900  
caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960  
gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020  
60 gaggcctacc caccgcccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080  
agcgtggcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccgggta tgtgtcagag 1140  
ctgacactgg ttcgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200



		gaggatgctg	aggtccagct	ctccttccag	ctacagatca	atgtccctgt	ccgagtgctg	1260
		gagctaagtg	agagccaccc	tgacagtggg	gaacagacag	tccgctgtcg	tggccggggc	1320
		atgccccage	cgaacatcat	ctggctctgcc	tgacagagacc	tcaaaagggtg	tccacgtgag	1380
		ctgccgcca	cgctgctggg	gaacagttcc	gaagaggaga	gccagctgga	gactaacgtg	1440
5		acgtactggg	aggaggagca	ggagtgttgag	gtgggtgagca	cactgcgtct	gcagcacgtg	1500
		gatcggccac	tgctcgggtgcg	ctgcacgctg	cgcaacgctg	tgggcccagga	cacgcaggag	1560
		gtcatcgtgg	tgccacactc	cttgcccttt	aagggtgggtg	tgatctcagc	catcctggcc	1620
		ctgggtgggtgc	tcaccatcat	ctcccttata	atcctcatca	tgctttggca	gaagaagcca	1680
		cgttacgaga	tccgatggaa	ggtgattgag	tctgtgagct	ctgacggcca	tgagtacatc	1740
10		tacgtggacc	ccatgcagct	gccctatgac	tccacgtggg	agctgccgcg	ggaccagctt	1800
		gtgctgggac	gcaccctcgg	ctctggggcc	tttggggcagg	tggtggaggc	cacggttcat	1860
		ggcctgagcc	atthttcaagc	cccaatgaaa	gtggccgctca	aaaatgctta	a	1911
15		<210> 46						
		<211> 1176						
		<212> DNA						
		<213> Homo sapiens						
20		<300>						
		<302> TGFbeta1						
		<310> NM000660						
		<400> 46						
25		atgccgccc	ccgggctgcg	gctgctgccg	ctgctgctac	cgctgctgtg	gctactgggtg	60
		ctgacgcctg	gcccgcgggc	cgccgggacta	tccacctgca	agactatcga	catggagctg	120
		gtgaagcggg	agcgcatcga	ggccatccgc	ggccagatcc	tgtccaagct	gcggctcgcc	180
		agccccccga	gccaggggga	ggtgccgccc	ggcccgtgc	ccgaggccgt	gctcgccctg	240
		tacaacagca	cccgcgaccg	ggtggccggg	gagagtgcag	aaccggagcc	cgagcctgag	300
30		gccgactact	acgccaagga	ggtcaccgcg	gtgctaattg	tggaaaccca	caacgaaatc	360
		tatgacaagt	tcaagcagag	tacacacagc	atataatgt	tcttcaacac	atcagagctc	420
		cgagaagcgg	tacctgaacc	cgtgttgctc	tcccgggcag	agctgcgtct	gctgaggagg	480
		ctcaagttaa	aagtggagca	gcacgtggag	ctgtaccaga	aatacagcaa	caattcctgg	540
		cgatacctca	gcaaccggct	gctggcacc	agcgactcgc	cagagtgggt	atcttttgat	600
35		gtcaccggag	ttgtgcggca	gtgggtgagc	cgtggagggg	aaattgaggg	ctttcgccct	660
		agcgcccact	gctcctgtga	cagcagggat	aacacactgc	aagtggacat	caacgggttc	720
		actaccggcc	gccgaggtga	cctggccacc	attcatggca	tgaaccggcc	tttcctgctt	780
		ctcatggcca	ccccgctgga	gagggccccag	catctgcaaa	gctcccggca	ccgccgagcc	840
		ctggacacca	actattgctt	cagctccacg	gagaagaact	gctgcgtgcg	gcagctgtac	900
40		attgacttcc	gcaaggacct	cggctggaag	tggatccacg	agcccaaggg	ctaccatgcc	960
		aactttctgc	tcggggccctg	cccctacatt	tggagcctgg	acacgcagta	cagcaaggtc	1020
		ctggccctgt	acaaccagca	taaccggggc	gcctcggcgg	cgccgtgctg	cgtgccgcag	1080
		gcgctggagc	cgctgcccac	cgtgtactac	gtggggccgca	agcccaagg	ggagcagctg	1140
		tccaacatga	tcgtgcgctc	ctgcaagtgc	agctga			1176
45		<210> 47						
		<211> 1245						
		<212> DNA						
50		<213> Homo sapiens						
		<300>						
		<302> TGFbeta2						
		<310> NM003238						
55		<400> 47						
		atgcactact	gtgtgctgag	cgcttttctg	atcctgcac	tggtcacggg	cgcgctcagc	60
		ctgtctacct	gcagcacact	cgatatggac	cagttcatgc	gcaagaggat	cgaggcgatc	120
		cgccgggcaga	tcctgagcaa	gctgaagctc	accagtcccc	cagaagacta	tcctgagccc	180
60		gaggaagtcc	ccccggagg	gatttccatc	tacaacagca	ccagggactt	gctccaggag	240
		aaggcgagcc	ggagggcgcc	cgccctgcgag	cgcgagagga	gcgacgaaga	gtactacgcc	300
		aaggaggttt	acaaaataga	catgccgccc	ttcttcccct	ccgaaaatgc	catcccggcc	360

acttttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420  
gctttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtcttttcgtt tgcagaacc aaagccaga 480  
gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540  
acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600  
5 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660  
aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720  
aataaaaagt aagaactaga agcaagattt gcaggtattg atggcacctc cacatatacc 780  
agtggatgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840  
ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900  
10 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960  
ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaaat ggatacacga acccaaagg 1020  
tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080  
agcaggggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140  
gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200  
15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaattgca gctaa 1245

<210> 48  
<211> 1239  
20 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> TGFbeta3  
25 <310> XM007417

<400> 48  
atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggtg gtcttgcccc tgctgaactt tgccacggtc 60  
agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagagggtg 120  
30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggctca ccagccccc tgagccaacg 180  
gtgatgaccc acgtccccta tcaggtcctg gccctttaca acagcaccg ggagctgctg 240  
gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcaccacag aaaacaccga gtcggaatac 300  
tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360  
gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcatggag 420  
35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtgcc caaccccagc 480  
tctaagcggg atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540  
gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggactgc cgagtggctg 600  
tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660  
ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720  
40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780  
cgtggagatc tggggcgcc caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaactctc 840  
atgatgattc cccacaccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900  
gctttggaca ccaattactg ctccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960  
tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020  
45 gccaaacttct gctcaggccc ttgcccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080  
gtgctgggac tgtacaacac tctgaaccct gaagcatctg cctcgcttg ctgctgccc 1140  
caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggaccccaa agtggagcag 1200  
ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

50 <210> 49  
<211> 1704  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <300>  
<302> TGFbetaR2  
<310> XM003094

60 <400> 49  
atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60  
gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120



	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgccc	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcage	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttgga	atttggaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcatatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgccc	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgccc	gcagtgtcc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgc	tgctgccaca	accagtgtgc	tgaggctgc	720
	acaggcccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccaggggca	aatacagctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtcccc	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggcc	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	ggtattggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgccgg	tggtcattag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgacgtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacaaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtgc	tccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcagg	aatgcgtgga	caagtgcag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtgtgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccac	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcacg	1800
	ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgcgc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcaactgg	ccaggctctg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tectcttgc	gctggtggtg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
	ggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggaact	tggtcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtcgcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcac	2340
40	tgctcacct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtag	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaagg	gcatgaacta	cttggaggac	cgtcgcttgg	tgaccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgtgtg	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggtgatag	acgcagatag	tcgcccagag	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	accccagcg	ctacctgtgc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcttgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctct	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttcct	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtggct	ctgtgcagaa	tctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgcccagc	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaaagcaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633



<210> 52  
<211> 3768  
<212> DNA  
5 <213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> ERBB2  
<310> NM004448  
10  
  
<400> 52  
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctccctcctcg ccctcttggc ccccgagacc 60  
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag 120  
accacactgg acatgctccg ccacctctac cagggctgcc aggtgggtgca gggaaacctg 180  
15 gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggagggtg 240  
cagggctacg tgetcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300  
attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360  
gacccgctga acaataaccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420  
cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaaa ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480  
20 ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540  
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600  
ggctcccgtc gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgcy cactgtctgt 660  
gccgggtggc gtgcccgtg caagggggcca ctgccactg actgctgcca tgagcagtgt 720  
gctgccggct gcacggggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780  
25 agtggcatct gtgagctgca ctgccagacc ctggctacct acaacacaga cacgtttgag 840  
tccatgcccc atcccagagg ccggtatata ttggcgcca gctgtgtgac tgctgttccc 900  
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcg tctgccccct gcacaaccaa 960  
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020  
gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagagggtga gggcagttac cagtgccaat 1080  
30 atccaggagt ttgctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140  
tttgatgggg accagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200  
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260  
gacctcagcg tcttcacaga cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320  
tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380  
35 ctgggacagt gactggccct catccaccat aacacccacc tctgcttcgt gcacacgggtg 1440  
ccctgggacc agctctttcg gaacccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500  
gaggacgagt gtgtgggcca gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560  
tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtgc 1620  
gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc cccaggaggt atgtgaatgc caggcactgt 1680  
40 ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740  
gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgtgc 1800  
cccagcgggt tgaaacctga cctctcttac atgcccactt ggaagtttcc agatgaggag 1860  
ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920  
ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tcgtctctgc ggtgggtggc 1980  
45 attctgctgg tcgtggtctt gggggtgggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040  
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100  
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160  
aggaagggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220  
cctgatgggg agaatgtgaa aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280  
50 cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctgggtg gggctcccca 2340  
tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400  
atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag 2460  
gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520  
ctcgtacaca gggacttggc cgctcggaac gtgctgggtc agagtcccaa ccatgtcaaa 2580  
55 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640  
gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcggttcacc 2700  
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760  
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820  
ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatgggtcaa atgttggatg 2880  
60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttgggtg ctgaattctc ccgcatggcc 2940  
agggaccccc agcgctttgt ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg 3000  
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

		gaggagtatc	tggtacccca	gcagggcttc	ttctgtccag	accctgcccc	gggcgctggg	3120
		ggcatggtec	accacaggca	ccgcagctca	tctaccagga	gtggcggtgg	ggacctgaca	3180
		ctagggctgg	agccctctga	agaggaggcc	cccaggtctc	cactggcacc	ctccgaaggg	3240
		gctggctccg	atgtatttga	tggtgacctg	ggaatggggg	cagccaaggg	gctgcaaagc	3300
5		ctccccacac	atgaccccag	ccctctacag	cggtacagtg	aggaccccac	agtacccttg	3360
		ccctctgaga	ctgatggcta	cgttgcccc	ctgacctgca	gccccagacc	tgaatatgtg	3420
		aaccagccag	atgttcggcc	ccagccccct	tcgccccgag	agggccctct	gcctgctgcc	3480
		cgacctgctg	gtgccactct	ggaaagggcc	aagactctct	ccccagggaa	gaatggggtc	3540
		gtcaaagacg	tttttgccct	tgggggtgcc	gtggagaacc	ccgagtactt	gacaccccag	3600
10		ggaggagctg	cccctcagcc	ccacccctct	cctgccttca	gcccagcctt	cgacaacctc	3660
		tattactggg	accaggaccc	accagagcgg	ggggctccac	ccagcacctt	caaagggaca	3720
		cctacggcag	agaaccacaga	gtacctgggt	ctggacgtgc	cagtgtga		3768
15	<210>	53						
	<211>	1986						
	<212>	DNA						
	<213>	Homo sapiens						
20	<300>							
	<302>	ERBB3						
	<310>	XM006723						
	<400>	53						
25		atgcacaact	tcagtgtttt	ttccaatttg	acaaccattg	gaggcagaag	cctctacaac	60
		cggggcttct	cattgttgat	catgaagaac	ttgaatgtca	catctctggg	cttccgatcc	120
		ctgaaggaaa	ttagtgctgg	gcgtatctat	ataagtgcc	ataggcagct	ctgctaccac	180
		cactctttga	actggaccaa	ggtgcttcgg	gggcctacgg	aagagcgact	agacatcaag	240
		cataatcggc	cgcgcagaga	ctgcgtggca	gagggcaaag	tgtgtgaccc	actgtgctcc	300
30		tctgggggat	gctggggccc	agggccctgg	cagtgtctgt	cctgtcgaaa	ttatagccga	360
		ggagggtgtc	gtgtgaccca	ctgcaacttt	ctgaatgggg	agcctcgaga	atttgcccat	420
		gaggccgaat	gcttctcctg	ccacccggaa	tgccaaccca	tggagggcac	tgccacatgc	480
		aatggctcgg	gctctgatac	ttgtgctcaa	tgtgcccatt	ttcgagatgg	gccccactgt	540
		gtgagcagct	gcccccatgg	agtcctaggt	gccaaaggcc	caatctacaa	gtaccacagat	600
35		gttcagaatg	aatgtcggcc	ctgccatgag	aactgcaccc	aggggtgtaa	aggaccagag	660
		cttcaagact	gtttaggaca	aacactgggt	ctgatcggca	aaacccatct	gacaatggct	720
		ttgacagtga	tagcaggatt	ggtagtgtat	ttcatgatgc	tgggcggcac	ttttctctac	780
		tggcgtgggc	gccggattca	gaataaaaag	gctatgaggc	gatacttgga	acgggggtgag	840
		agcatagagc	ctctggaccc	cagtgagaag	gctaacaaag	tcttgggcag	aatcttcaaa	900
40		gagacagagc	taaggaagct	taaagtgtct	ggctcgggtg	tctttggaac	tgtgcacaaa	960
		ggagtgtgga	tccctgaggg	tgaatcaatc	aagattccag	tctgcattaa	agtcattgag	1020
		gacaagagtg	gacggcagag	ttttcaagct	gtgacagatc	atatgtctgg	cattggcagc	1080
		ctggaccatg	cccacattgt	aaggctgctg	ggactatgcc	cagggtcatc	tctgcagctt	1140
		gtcactcaat	atttgcctct	gggttctctg	ctggatcatg	tgagacaaca	ccggggggca	1200
45		ctggggccac	agctgctgct	caactgggga	gtacaaattg	ccaagggaat	gtactacctt	1260
		gaggaacatg	gtatggtgca	tagaaacctg	gctgcccga	acgtgctact	caagtcaccc	1320
		agtcagggtc	aggtggcaga	ttttggtgtg	gctgacctgc	tgccctcctga	tgataagcag	1380
		ctgctataca	gtgaggccaa	gactccaatt	aagtggatgg	cccttgagag	tatccacttt	1440
		gggaaataca	cacaccagag	tgatgtctgg	agctatgggt	tgacagtttg	ggagttagatg	1500
50		accttcgggg	cagagcccta	tgcagggcta	cgattggctg	aagtaccaga	cctgctagag	1560
		aagggggagc	ggttggcaca	gccccagatc	tgcacaattg	atgtctacat	ggtgatggtc	1620
		aagtgttgga	tgattgatga	gaacattcgc	ccaaccttta	aagaactagc	caatgagttc	1680
		accaggatgg	cccagagacc	accacggtat	ctggtcataa	agagagagag	tgggcctgga	1740
		atagcccctg	ggccagagcc	ccatggctctg	acaaacaaga	agctagagga	agtagagctg	1800
55		gagccagAAC	tagacctaga	cctagacttg	gaagcagagg	aggacaacct	ggcaaccacc	1860
		acactgggct	ccgccctcag	cctaccagtt	ggaacactta	atcggccacg	tgggagccag	1920
		agccttttaa	gtccatcatc	tggatacatg	cccatgaacc	agggtaatct	tgggggttctt	1980
		ccttag						1986
60	<210>	54						
	<211>	1437						



<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> ERBB4  
<310> XM002260

<400> 54  
10 atgatgtacc tggagaagaa acgactcgtt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60  
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120  
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaattggat ggctctggag 180  
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240  
tgggaactga tgacctttgg aggaataccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300  
gatttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360  
15 atggtcatgg tcaaattgtg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaaactg 420  
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagtatt tcagggtgat 480  
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540  
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600  
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660  
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720  
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780  
gctcctgtgg cacagggtgc tactgtctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840  
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcacctcagag gtacagtgtc 900  
gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggttac 960  
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020  
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataattccga atatcacaat 1080  
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140  
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tacttgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200  
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260  
30 agcacccttc agcaccaga ctacctgcag gactacagca caaaatattt ttataaacag 1320  
aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380  
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55  
<211> 627  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

40 <300>  
<302> FGF10  
<310> NM004465

<400> 55  
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60  
tgctgctgct ttttggtgct gttcttggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120  
ggtcaggaca tgggtgtcac agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctctctcct 180  
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240  
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300  
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360  
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420  
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480  
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540  
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600  
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

60 <210> 56  
<211> 679  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGF11  
<310> XM008660

5 <400> 56  
aatggcgggc ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agccccgggg 60  
cagccggccg gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120  
gaagcagctc ctcacccctg tgtccaagggt gcgactgtgc ggggggaggc ccgagcgagg 180  
ggaccgaggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240  
10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300  
cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360  
gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgtgc tacagtccgc cgcatttcac 420  
agctgagtggt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480  
tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggcctggaca aggagggcca 540  
15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600  
cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccttc 660  
cagtcacctt gccccctga 679

20 <210> 57  
<211> 732  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

25 <300>  
<302> FGF12  
<310> NM021032

30 <400> 57  
atggctgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggagggcgag ggagtccaac 60  
agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120  
tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180  
ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240  
cagggatact tcctgcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300  
35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360  
gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420  
ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480  
tccacactgt accgccagca agaatcaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540  
ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600  
40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccacgcctac atgaaattgg agaaaaacaa 660  
gggcgtttcaa ggaaaagtgc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720  
gattcaacat ag 732

45 <210> 58  
<211> 738  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> FGF13  
<310> XM010269

55 <400> 58  
atggcgggcg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60  
aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaag gcaagaccag ctgagacaaa 120  
aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcgggt ccaagaagag gcgcagaaga 180  
agaccagagc ctcagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240  
ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300  
60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtgggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360  
ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420  
tgcaaatca aagaatcagt gtttgaataa tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540  
aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600  
gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660  
gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720  
cacaatgaat caacgtag 738

10 <210> 59  
<211> 624  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15 <300>  
<302> FGF16  
<310> NM003868

20 <400> 59  
atggcagagg tggggggcgt cttegcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60  
tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccaggtttcc tgaacgagcg cctggggcaa 120  
atcgagggga agctgcagcg tggctcacc cccacactgaa ggggatcctg 180  
cggcgcgcgc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240  
gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttccggaatcc tggagtttat cagcctggct 300  
gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360  
ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420  
25 gaaaactggt acaacaccta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480  
tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540  
cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600  
agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60  
<211> 651  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

35 <300>  
<302> FGF17  
<310> XM005316

40 <400> 60  
atgggagccg cccgcctgct gcccaacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60  
tgtcaaactc agggggagaa tcaccgctct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120  
ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccaact ctacagcagg 180  
accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcactt ccgccaccgc cgaggacggc 240  
45 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300  
ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagagg gcaagctcat cgggaagccc 360  
agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420  
ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480  
caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggcccaact tcatcaagcg cctctaccaa 540  
50 ggccagctgc ccttcccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600  
gccccaccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61  
<211> 624  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

60 <300>  
<302> FGF18  
<310> AF075292

<400> 61  
atgtattcag cgcctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60  
caggtacagg tgctggttgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120  
acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180  
5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240  
gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300  
ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360  
gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcatc gagaaggttc tggagaacaa ctacacggcc 420  
ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480  
10 aagggcccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540  
gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600  
atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62  
<211> 651  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

20 <300>  
<302> FGF19  
<310> AF110400

<400> 62  
25 atgcggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60  
gccggggcgcc ccctcgccctt ctcgacgcg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120  
cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttcttg 180  
cgcatccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240  
gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300  
30 ctctgcatgg gcgcccacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360  
gctttcgagg aggagatccg cccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420  
ctcccggctt ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggccttctt 480  
ccactctctc atttcttgcc catgctgccc atggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540  
ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacccattt 600  
35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63  
<211> 468  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 63  
45 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60  
gggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120  
cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180  
ctcagtgcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240  
gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300  
ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatata ccaagaagca tgcagagaag 360  
50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420  
ggccagaaaag caatcttggt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64  
<211> 636  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

60 <300>  
<302> FGF20  
<310> NM019851

<400> 64  
atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctggggcgcc tggagggctt gggccagcag 60  
gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120  
aggagcgcg cggagcgag cggcccgcc gggccgggg ctgcgagct ggcgcacctg 180  
5 caccgcatcc tgcgcgccg gcagctctat tgccgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240  
cccagcggca gcgtgcagg caccggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300  
atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctt ctatcttgga 360  
atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420  
gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480  
10 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540  
tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600  
ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65  
<211> 630  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

20 <300>  
<302> FGF21  
<310> XM009100

<400> 65  
25 atggactcgg acgagaccgg gtctcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggt 60  
cttctgctgg gagcctgcc ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120  
gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180  
ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240  
ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaatct tgggagtcaa gacatccagg 300  
30 ttctctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360  
tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420  
ggcctcccgc tgcacctgcc agggacaacg tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480  
ccagctcgct tctgcccact accaggcctg ccccccgac tcccgagacc acccggaatc 540  
ctggccccc agcccccgga tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggg gggaccttcc 600  
35 cagggccgaa gccccagcta cgcttcctga 630

<210> 66  
<211> 513  
40 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGF22  
45 <310> XM009271

<400> 66  
atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60  
gcgggaaccc cgagcgcgct gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120  
50 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttcctgc gcgtggatcc cggcgggccgc 180  
gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240  
gtgggctgct tggatcatca agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcccg 300  
ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcctcga 360  
gagaacggcc acaacaccta cgcctcacag cgctggcgcc gcccgggcca gcccatgttc 420  
55 ctggcgctgg acaggagggg ggggcccccg ccaggcgggc ggacgcggcg gtaccacctg 480  
tccgcccact tcctgcccgt cctggctctc tga 513

<210> 67  
60 <211> 621  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGF4  
<310> NM002007

5

<400> 67  
atgtcggggc ccgggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60  
gcgccctggg cgggccgagg gggcgccgcc gcaccactg caccacacgg cacgctggag 120  
gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180  
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240  
aagcggctgc ggcggtctta ctgcaacgtg ggcacggct tccacctcca ggcgctcccc 300  
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360  
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420  
agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480  
15 ctcttcccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt accccggcat gttcatcgcc 540  
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cgcccacccat gaaggtcacc 600  
cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68  
<211> 597  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

25 <300>  
<302> FGF6  
<310> NM020996

<400> 68  
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctagggcatc 60  
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120  
tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcg ggctagctgg agagattgcc 180  
ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggt gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240  
aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300  
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360  
tttggagtga gaagtgcctt cttcgttgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420  
cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480  
tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540  
cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69  
<211> 150  
<212> DNA  
45 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGF7  
<310> XM007559

50

<400> 69  
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60  
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120  
tggaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70  
<211> 628  
<212> DNA  
60 <213> Homo sapiens

<300>



&lt;302&gt; FGF9

&lt;310&gt; XM007105

&lt;400&gt; 70

5	gatggctccc	ttaggtgaag	ttgggaacta	tttcggtgtg	caggatgcgg	taccgtttgg	60
	gaatgtgccc	gtgttgccgg	tggacagccc	ggttttgtta	agtgaccacc	tgggtcagtc	120
	cgaagcaggg	gggctcccca	ggggacccgc	agtcacggac	ttggatcatt	taaaggggat	180
	tctcaggcgg	aggcagctat	actgcaggac	tggatttcac	ttagaaatct	tccccaatgg	240
	tactatccag	ggaaccagga	aagaccacag	ccgatttggc	attctggaat	ttatcagtat	300
10	agcagtgggc	ctggtcagca	ttcgaggcgt	ggacagtgga	ctctacctcg	ggatgaatga	360
	gaagggggag	ctgtatggat	cagaaaaact	aacccaagag	tgtgtattca	gagaacagtt	420
	cgaagaaaac	tgggtataata	cgtactcatc	aaacctatat	aagcacgtgg	acactggaag	480
	gcgatactat	gttgcatata	ataaagatgg	gaccccgaga	gaagggacta	ggactaaacg	540
	gcaccagaaa	ttcacacatt	ttttacctag	accagtggac	cccgacaaaag	tacctgaact	600
15	gtataaggat	attctaagcc	aaagttga				628

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 2469

20 &lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; FGFR1

25 &lt;310&gt; NM000604

&lt;400&gt; 71

	atgtggagct	ggaagtgcct	cctcttcttg	gctgtgctgg	tcacagccac	actctgcacc	60
	gctaggccgt	ccccgacctt	gcctgaacaa	gcccagccct	ggggagcccc	tgtggaagtg	120
30	gagtccttcc	tgggtccaccc	cggtgacctg	ctgcagcttc	gctgtcggct	gcgggacgat	180
	gtgcagagca	tcaactggct	gcgggacggg	gtgcagctgg	cggaagcaa	ccgcacccgc	240
	atcacagggg	aggaggtgga	ggtgcaggac	tccgtgcccc	cagactccgg	cctctatgct	300
	tgcgtaacca	gcagcccctc	gggcagtgc	accacctact	tctccgtcaa	tgtttcagat	360
	gctctccccct	cctcggagga	tgatgatgat	gatgatgact	cctcttcaga	ggagaaagaa	420
35	acagataaca	ccaaacccaa	ccgtatgccc	gtagctccat	attggacatc	cccagaaaag	480
	atggaagaga	aattgcatgc	agtgcgggct	gccaagacag	tgaagttaa	atgcccttcc	540
	agtgggaccc	caaaccacc	actgcgctgg	ttgaaaaatg	gcaaagaatt	caaacctgac	600
	cacagaattg	gaggctacaa	ggtccgttat	gccacctgga	gcatacataat	ggactctgtg	660
	gtgccctctg	acaagggcaa	ctacacctgc	attgtggaga	atgagtacgg	cagcatcaac	720
40	cacacatacc	agctggatgt	cgtggagcgg	tcccctcacc	ggcccatcct	gcaagcaggg	780
	ttgcccgcca	acaaaacagt	ggccctgggt	agcaacgtgg	agttcatgtg	taaggtgtac	840
	agtgacccgc	agccgcacat	ccagtggcta	aagcacatcg	aggtgaatgg	gagcaagatt	900
	ggcccagaca	acctgcctta	tgtccagatc	ttgaagactg	ctggagttaa	taccaccgac	960
	aaagagatgg	aggtgcttca	cttaagaaat	gtctcctttg	aggacgcagg	ggagtatacg	1020
45	tgcttggcgg	gtaactctat	cggactcttc	catcactctg	catggttgac	cgttctggaa	1080
	gccctggaag	agaggccggc	agtgatgacc	tcgcccctgt	acctggagat	catcatctat	1140
	tgcacagggg	ccttctctcat	ctcctgcagt	gtggggctcg	tcatcgtcta	caagatgaag	1200
	agtggtaacca	agaagagtga	cttcacacagc	cagatggctg	tgcacaagct	ggccaagagc	1260
	atccctctgc	gcagacaggt	aacagtgtct	gctgactcca	gtgcatccat	gaactctggg	1320
50	gttcttcttg	ttcgggccatc	acggctctcc	tccagtggga	ctcccatgct	agcaggggtc	1380
	tctgagtatg	agcttcccga	agaccctcgc	tgggagctgc	ctcgggacag	actggtctta	1440
	ggcaaaccct	tgggagaggg	ctgctttggg	caggtggtgt	tggcagaggc	tatcgggctg	1500
	gacaaggaca	aaccaaccg	tgtgaccaa	gtggctgtga	agatgttgaa	gtcggacgca	1560
	acagagaaag	acttgtcaga	cctgatctca	gaaatggaga	tgatgaagat	gatcgggaag	1620
55	cataagaata	tcatcaacct	gctggggggc	tgcacgcagg	atggtccctt	gtatgtcatc	1680
	gtggagtatg	cctccaaggg	caacctgcgg	gagtacctgc	aggcccgagg	gccccaggg	1740
	ctggaatact	gctacaacct	cagccacaac	ccagaggagc	agctctcctc	caaggacctg	1800
	gtgtcctgcg	cctaccaggt	ggcccagagg	atggagtatc	tggcctccaa	gaagtgcata	1860
	caccgagacc	tggcagccag	gaatgtcctg	gtgacagagg	acaatgtgat	gaagatagca	1920
60	gactttggcc	tcgcacggga	cattcaccac	atcgactact	ataaaaagac	aaccaacggc	1980
	cgactgcctg	tgaagtggat	ggcaccgcag	gcattatattg	accggatcta	caccaccag	2040
	agtgatgtgt	ggtcttctcg	ggtgctcctg	tgggagatct	tcactctggg	cggctcccca	2100

	tacccccggtg	tgccctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggaggggtca	ccgcatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gacccacctt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgcccctgg	accagtactc	ccccagcttt	2340
5	cccgacaccc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcatgagccg	2400
	ctgcccagag	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccage	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcggctgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgccctgggcc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggcgggct	180
	gagcgtggtg	gccactggta	caaggagggc	agtcgcctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggaggg	gccgcctaga	gattgccagc	ttcctacctg	aggatgctgg	ccgctacctc	300
25	tgccctggcac	gaggctccat	gatcgtcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagttc	cgctgtccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggctgcgcc	atcagcactg	gagtcctcgt	atggagagcg	tgggtgccctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgctggagc	ggtccccgca	ccggccccatc	ctgcaggccg	ggctccccggc	caacaccaca	780
	gccgtgggtg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagcccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tccgagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaaagac	tgcagacatc	aatagctcag	aggtggagggt	cctgtacctg	960
	cggaacgtgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tccgaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agtctgcctg	gctcacgggt	ctgccagagg	aggacccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgtcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgagggcagg	cgctccacgg	ccggcacccc	1200
40	cgcccgcccc	ccactgtgca	gaagctctcc	cgcttccctc	tggcccagaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttccggcaa	gtcaagctca	tccctgggtac	gaggcggtcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttcccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagcccctag	gcgagggtcg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cagaggcctt	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gccgtcaaga	tgctcaaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcggag	1560
	atggagggtga	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tgggtgtctgc	1620
	acccaggaag	ggccccctgta	cgtgatcgtg	gagtgcgccg	ccaagggaag	cctgcgggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacgggtcc	tccgagcagt	1740
	gagggggccgc	tctccttccc	agtcctgggtc	tcctgcgcct	accagggtggc	ccgaggcatg	1800
50	cagtatcttg	agtcccggaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccagaa	tgtgctggtg	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccagggcc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggg	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cggtggagga	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccca	ccccacact	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	agtgtcggca	cgcagcgcgc	tcccagaggc	ctaccttcaa	gcagctggtg	2220
	gaggcgctgg	acaaggctct	gctggccgtc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggaccct	attccccctc	tgggtggggac	gccagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgaccccc	gccattggga	tccagctcct	tccccttcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

<210> 73  
<211> 1695  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5  
<300>  
<302> MT2MMP  
<310> D86331

10  
<400> 73  
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60  
cggcggcgtc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120  
tttagcatcc agaactacac ggagaagtgg ggctgggtacc actcgatgga ggcggtgctc 180  
agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctgggtc tccaggaggt gccctatgag 240  
15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300  
cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttccct 360  
ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420  
actgacctgc atggaaacaa cctcttctct gtggcagtg atgagctgg ccacgcgctg 480  
gggctggagc actccagcaa cccaatgcc atcatggcgc cgttctacca gtggaaggac 540  
20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacgggtacc 600  
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctccccactg tgacgccacg gcggccaggc 660  
cggcctgacc accggccgcc ccggcctccc cagccaccac ccccagggtg gaagccagag 720  
cggcccccaa agccgggccc ccagtcacg ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780  
ggccccaaac tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgcgg ggagatgttc 840  
25 gtgttcaagg gccgctgggt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900  
atgcccatcg ggcacttctg gcgtgggtct cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960  
caagacggtc gttttgtctt tttcaaagg gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020  
ctggagcccg gctaccacaa gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080  
attgacacgg ccatctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140  
30 tactggcgtc tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gccatcagt 1200  
gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260  
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgcct gcggatggag 1320  
cccggtacc ccaagtccat cctgcgggac ttcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380  
ggccccgat ggcccgacgt ggcccgccg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440  
35 ggggpcggaca ggcgagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggacttttg ggccgggggtc 1500  
aacaaggaca ggggcagccg cgtgggtggt cagatggagg aggtggcacg gacgggtgaa 1560  
gtggtgatgg tgctgggtgc actgctgctg ctgctctgcg tctgggcct cactacgcg 1620  
ctggtgcaga tgcagcgcaa ggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680  
caggagtggg tctga 1695

40

<210> 74  
<211> 1824  
<212> DNA  
45 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> MT3MMP  
<310> D85511

50  
<400> 74  
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60  
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120  
ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaatg 180  
55 tcagtgtctg gctctgcaga gacctgcag tctgccctag ctgccatgca gcagttctat 240  
ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300  
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360  
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaa cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420  
ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480  
60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540  
gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600  
ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac cagggaattg aggagatacc 660

5 ctttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720  
tttcttgtag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780  
actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840  
gatgattttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900  
agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggttgaccc aaggaaaaat 960  
gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020  
aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttggtttc 1080  
aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140  
attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200  
10 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260  
cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggattgat 1320  
tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380  
agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440  
aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500  
15 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaatc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560  
tatccaagat ccacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620  
gaaggacaca gcccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680  
actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740  
gtttactactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800  
20 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 75  
<211> 1818  
25 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> MT4MMP  
30 <310> AB021225

<400> 75  
atgcggcgcc ggcgagcccg gggacccggc ccgcccggcc cagggcccg actctcgcg 60  
ctgccgctgc tgccgctgcc gctgctgctg ctgctggcgc tggggaccgc cgggggctgc 120  
35 gccgcgccgg aaccgcgcgc gcgcgccgag gacctcagcc tgggagtgga gtggctaagc 180  
aggttcgggt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240  
ctgtctaagg ccatcacagc catgcagcag tttgggtggc tggaggccac cggcatcctg 300  
gacgaggcca ccctggccct gatgaaaacc ccacgctgct ccctgccaga cctccctgtc 360  
ctgaccagag ctgcgaggag acgccaggct ccagcccca ccaagtggaa caagaggaaac 420  
40 ctgtcgtgga gggtcgggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacggtgcgt 480  
gcaactcatgt actacgccct caaggctctg agcgacattg cggccctgaa cttccacgag 540  
gtggcgggca gcaccgcca catccagatc gacttctcca aggcgacca taacgacggc 600  
taccctctcg acgcccggcg gcaccgtgcc cagcccttct tccccggcca ccaccacacc 660  
gccgggtaca ccacttttaa cgatgacgag gcctggacct tccgctcctc ggatgcccac 720  
45 gggatggacc tgtttgcagt ggctgtccac gaggttggcc acgccattgg gtttaagccat 780  
gtggccgctg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgaccgctg 840  
cgctacgggc tcccctacga ggacaagggt cgctctggc agctgtacgg tgtgcgggag 900  
tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctcccctgc tgccggagcc ccagacaac 960  
cgggccagcg ccccgcccag gaaggacgtg cccacagat gcagcactca ctttgacgcg 1020  
50 gtggcccaga tccgggggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggctgacg 1080  
cgggaccggc acctggtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140  
ccgctgcacc tggacagcgt ggacgcgctg tacgagcga ccagcgacca caagatcgtc 1200  
ttcttttaaag gagacaggta ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggatacccg 1260  
cgccccgtct ccgacttcag cctcccgctt ggccgcatcg acgtgcctt ctccctgggc 1320  
55 cacaatgaca ggacttattt ctttaaggac cagctgtact ggcgtacga tgaccacacg 1380  
aggcacatgg acccgggcta cccgcccag agccccctgt ggaggggtgt cccagcacg 1440  
ctggacgacg ccatgcgctg gtccgacggt gcctcctact tcttccgtgg ccaggagtac 1500  
tggaagagtgc tggatggcga gctggagggt gcacccgggt acccacagtc cacggcccgg 1560  
gactggctgg tgtgtggaga ctacagggc gatggatctg tggctgcggg cgtggacgcg 1620  
60 gcagaggggc cccgcgccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacgggtac 1680  
gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctccccgg gggccccagg cccactggtg 1740  
gctgccacca tgctgctgct gctgcgcga ctgtcaccag gcgcctgtg gacagcgcc 1800



caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76  
<211> 1938  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> MT5MMP  
<310> AB021227

<400> 76  
15 atgccgagga gccggggcg cgcgcgcgc cgggggccc cgcgcgcgc gccgcgcgc 60  
ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120  
cccgcgctct gctgcctccc gggcgccgc cgggcggcgc cggcggcgc gggggcaggg 180  
aaccgggcag cgggtggcgg gtgcgggtggc cgggcggacg aggcggaggg gcccttcgcc 240  
gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcacg ggcactctgc 300  
ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360  
20 ccggtcaccg gtgtgttgga tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggg 420  
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgctatgc cctgactgga 480  
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540  
gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgaccca 600  
ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagt accggaagga ggcagacatc 660  
25 atgatctttt ttgcttctgg ttcccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720  
ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780  
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctggtggct 840  
gtgcatgagc tgggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgacccag cgcctcatg 900  
gcgccccttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960  
30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agccacaag gccactccct 1020  
acactccccg tccgcaggat ccactacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080  
ccccctcggc cgcccctcgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140  
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200  
tggttcttgg gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260  
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcatcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320  
gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380  
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgcccctg aaggcattga cacagctctg 1440  
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcggtagtg gcgctacagc 1500  
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagcca tcaccgtgtg gaagggcatc 1560  
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620  
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgc 1680  
aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740  
cggctgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800  
aacgccgtgg ccgtgggtcat ccctgcac cgtccctct gcacctgggt gctgggtctac 1860  
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920  
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77  
<211> 1689  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <300>  
<302> MT6MMP  
<310> AJ27137

<400> 77  
60 atcgggctgc ggctccggct tctggcgtg ctgcttctgc tgctggcacc gcccgcgcg 60  
gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatgg 120  
tacctgccgc caccaccacc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180  
gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggccgcat ggaccaggg 240

5 acagtggcca ccatgcgtaa gccccgctgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300  
ctgggtcaggg ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaaccctg 360  
acatggaggg tacgttcctt cccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420  
ctcatgagct atgccctgat ggcctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480  
gattcccccc agggccagga gcccgcacatc ctcatcgact ttgcccgcgc cttccaccag 540  
gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600  
caccatct cccgggacac tcaacttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660  
gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttgcca cgcctgggc 720  
ctggggccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780  
10 gaccctgaca agtaccgct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840  
aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900  
ccccggcct cgcacacaca cagcccatcc ttcccatcc ctgatcgatg tgagggcaat 960  
tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttctgg 1020  
cgctccagc cctccggaca gctggtgtcc ccgcgacccg cacggctgca ccgcttctgg 1080  
15 gaggggctgc ccgcccaggt gagggtggtg caggccgcct atgctcggca ccgagacggc 1140  
cgaatcctcc tcttttagcgg gccccagttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200  
ggggcgcggc cgctcacgga gctggggctg cccccgggag aggaggtgga cgcctgttc 1260  
tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggcagtactg gcgctacgac 1320  
gaggcgggcg cgcgcccgga cccggctac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380  
20 cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcagggt acacctactt cttcaagggc 1440  
gcccactact ggcgttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc ccccagccc 1500  
atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc cccagggccc 1560  
cccaaagcga ccccggtgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620  
ggacgttggc ctgctcccat cccgtgctc ctcttgcctc tgctggtggg ggtgtagcc 1680  
25 tcccgctga 1689

30 <210> 78  
<211> 1749  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

35 <300>  
<302> MTMP  
<310> X90925

40 <400> 78  
atgtctcccg cccaagacc ctcccgttgt ctcttgcctc ccctgctcac gctcggcacc 60  
gcgctcgctt cctcggctc ggcccaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120  
caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtacccaca cacagcgctc accccagtca 180  
ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240  
gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300  
gctgagatca aggccaatgt tcgaagggaag cgctacgcca tccagggctc caaatggcaa 360  
45 cataatgaaa tcaactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420  
tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480  
gagggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatcttc 540  
tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgaggcgcg cttcctggcc 600  
catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660  
tggaactgtc ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcttgggtggc tgtgcacgag 720  
50 ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgacccct cggccatcat ggcacccttt 780  
taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccg gggcatccag 840  
caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900  
tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacct atgggcccga catctgtgac 960  
gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020  
55 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080  
tgccggggcc tgctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatcgtc 1140  
ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200  
aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260  
tggaatgccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320  
60 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380  
gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcaacttact ctacaagggg 1440  
aacaataact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagcca 1500



5 gccctgaggg actggatggg ctgcccacgc ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620  
gccgtgggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggct tgcagtcttc 1680  
ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740  
aaggtctga 1749

10 <210> 79  
<211> 744  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15 <300>  
<302> FGF1  
<310> XM003647

20 <400> 79  
atggccgcgg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60  
tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120  
aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180  
ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca ggttatattg caggcaaggc 240  
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300  
tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaaa 360  
acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420  
25 cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480  
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggtttttg gattaaataa ggaagggcaa 540  
gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600  
ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttgggggaaac ggtcccgaag 660  
cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720  
30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

35 <210> 80  
<211> 468  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

40 <300>  
<302> FGF2  
<310> NM002006

45 <400> 80  
atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccc aggatggcgg cagcggcgcc 60  
ttcccggccc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg cgggcttcttc 120  
ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180  
aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240  
cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300  
tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360  
accagttggg atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420  
50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

55 <210> 81  
<211> 756  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

60 <300>  
<302> FGF23  
<310> NM020638

<400> 81

	atgttggggg	cccgcctcag	gctctgggtc	tgtgccttgt	gcagcgtctg	cagcatgagc	60
	gtcctcagag	cctatcccaa	tgcctcccca	ctgctcggct	ccagctgggg	tggcctgata	120
	cacctgtaca	cagccacagc	caggaacagc	taccacctgc	agatccacaa	gaatggccat	180
	gtggatggcg	caccccatca	gacctctac	agtgcctga	tgatcagatc	agaggatgct	240
5	ggctttgtgg	tgattacagg	tgtgatgagc	agaagatacc	tctgcatgga	tttcagaggc	300
	aacatTTTTg	gatcacacta	tttcgacccg	gagaactgca	ggttccaaca	ccagacgctg	360
	gaaaacgggt	acgacgtcta	ccactctcct	cagtatcact	tcctgggtcag	tctgggccgg	420
	gcgaagagag	ccttcctgcc	aggcatgaac	ccacccccgt	actcccagtt	cctgtcccgg	480
	aggaacgaga	tccccctaata	tcaacttcaac	acccccatac	cacggcggca	cacccggagc	540
10	gccgaggacg	actcggagcg	ggacccccctg	aacgtgctga	agccccgggc	ccggatgacc	600
	ccggcccccg	cctcctgttc	acaggagctc	ccgagcgccg	aggacaacag	cccgatggcc	660
	agtgacccat	taggggtggt	caggggcggt	cgagtgaaca	cgacacgctg	gggaacgggc	720
	ccggaaggct	gccgccccct	cgccaagtcc	atctag			756
15	<210> 82						
	<211> 720						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20	<300>						
	<302> FGF3						
	<310> NM005247						
25	<400> 82						
	atgggcctaa	tctggctgct	actgctcagc	ctgctggagc	ccggctggcc	cgcagcgggc	60
	cctggggcgc	gggtgcggcg	cgatgcgggc	ggccgtggcg	gcgtctacga	gcaccttggc	120
	ggggcgcccc	ggcgccgcaa	gctctactgc	gccacgaagt	accacctcca	gctgcacccg	180
	agcggcccg	tcaacggcag	cctggagaac	agcgccctaca	gtatttttga	gataacggca	240
30	gtggaggtgg	gcattgtggc	catcaggggt	ctcttctccg	ggcgggtacct	ggccatgaac	300
	aagaggggac	gactctatgc	ttcggagcac	tacagcgccg	agtgcgagtt	tgtggagcgg	360
	atccacgagc	tgggctataa	tacgtatgcc	tcccggctgt	accggacggt	gtctagtacg	420
	cctggggccc	gccggcagcc	cagcgccgag	agactgtggt	acgtgtctgt	gaacggcaag	480
	ggccggcccc	gcaggggctt	caagacccgc	cgcacacaga	agtcctccct	gttcctgccc	540
35	cgcgtgctgg	accacagggg	ccacgagatg	gtgcggcagc	tacagagtgg	gctgcccaga	600
	ccccctggta	aggggggtcca	gccccgacgg	cggcggcaga	agcagagccc	ggataacctg	660
	gagccctctc	acgttcaggc	ttcgagactg	ggctcccagc	tggaggccag	tgcgcactag	720
40	<210> 83						
	<211> 807						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> FGF5						
	<310> NM004464						
50	<400> 83						
	atgagcttgt	ccttcctcct	cctcctcttc	ttcagccacc	tgatcctcag	cgcctgggct	60
	cacggggaga	agcgtctcgc	ccccaaaggg	caacccggac	ccgctgccac	tgataggaac	120
	cctataggct	ccagcagcag	acagagcagc	agtagcgcta	tgtcttcctc	ttctgcctcc	180
	tcctcccccg	cagcttctct	gggcagccaa	ggaagtggct	tggagcagag	cagtttccag	240
	tggagccctt	cggggcgccg	gaccggcagc	ctctactgca	gagtgggcat	cggtttccat	300
55	ctgcagatct	acccggatgg	caaagtcaat	ggatcccacg	aagccaatat	gttaagtgtt	360
	ttggaaatat	ttgctgtgtc	tcaggggatt	gtaggaatac	gaggagtttt	cagcaacaaa	420
	tttttagcga	tgtcaaaaaa	aggaaaactc	catgcaagtg	ccaagttcac	agatgactgc	480
	aagttcaggg	agcgttttca	agaaaatagc	tataatacct	atgcctcagc	aatacataga	540
	actgaaaaaa	cagggcgggg	gtggtatggt	gccctgaata	aaagaggaaa	agccaaacga	600
60	gggtgcagcc	cccgggttaa	accccagcat	atctctaccc	atcttcttcc	aagattcaag	660
	cagtcggagc	agccagaact	ttcttttcacg	gttactgttc	ctgaaaagaa	aaatccacct	720
	agccctatca	agtcaaagat	tcccctttct	gcacctcgga	aaaataccaa	ctcagtgaag	780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84  
<211> 649  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> FGF8  
<310> NM006119

<400> 84  
15 atgggagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60  
caagcccagg taactgttca gtcctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120  
ctgggtgacgg atcagctcag ccgccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180  
agcgggaagc acgtgcaggt cctggccaac aagcgcacat acgccatggc agaggacggc 240  
gaccccttcg caaagctcat cgtgggagac gacacctttg gaagcagagt tcgagtccga 300  
ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360  
20 aacggcaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420  
ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480  
aagggctcca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgccccgg 540  
ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600  
cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649  
25

<210> 85  
<211> 2466  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGFR2  
<310> NM000141  
35

<400> 85  
atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60  
gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120  
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180  
40 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240  
cccaacaata ggacagtgtc tattggggag tacttgacga taaagggcgc cagccctaga 300  
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360  
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420  
gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480  
45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540  
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600  
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660  
gtgggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatgaata cgggtccatc 720  
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgccct accggcccat cctccaagcc 780  
50 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840  
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900  
tacgggcccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960  
gacaaagaga ttgaggttct ctatatcggg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020  
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatgggt gacagttctg 1080  
55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140  
tactgcatag gggctcttct aatcgccctg atgggtggtaa cagtcacccct gtgccgaatg 1200  
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa 1260  
cgtatcccc cgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320  
aacaccccg cgggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380  
60 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440  
ctgacactgg gcaagccctt gggagaagg tgccttgggc aagtggcat ggcggaagca 1500  
gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

5	gatgatgcca	cagagaaaga	ccttttctgat	ctgggtgtcag	agatggagat	gatgaagatg	1620
	attgggaaac	acaagaatat	cataaatcctt	cttggagcct	gcacacagga	tgggcctctc	1680
	tatgtcatag	ttgagtatgc	ctctaaaggc	aacctccgag	aatacctccg	agcccggagg	1740
	ccacccgga	tggagtactc	ctatgacatt	aaccgtgttc	ctgaggagca	gatgaccttc	1800
	aaggacttgg	tgtcatgcac	ctaccagctg	gccagaggca	tggagtactt	ggcttcccaa	1860
10	aaatgtattc	atcgagatth	agcagccaga	aatgttttgg	taacagaaaa	caatgtgatg	1920
	aaaatagcag	actttggact	cgccagagat	atcaacaata	tagactatta	caaaaagacc	1980
	accaatgggc	ggcttccagt	caagtggatg	gctccagaag	ccctgtttga	tagagtatac	2040
	actcatcaga	gtgatgtctg	gtccttcggg	gtgttaatgt	gggagatctt	cactttaggg	2100
	ggctcgccct	acccagggat	tcccggtggag	gaacttttta	agctgctgaa	ggaaggacac	2160
15	agaatggata	agccagccaa	ctgcaccaac	gaactgtaca	tgatgatgag	ggactgttgg	2220
	catgcagtgc	cctcccagag	accaacgttc	aagcagttgg	tagaagactt	ggatcgaatt	2280
	ctcactctca	caaccaatga	ggaataacttg	gacctcagcc	aacctctcga	acagtattca	2340
	cctagttacc	ctgacacaag	aagttcttgt	tcttcaggag	atgattctgt	tttttctcca	2400
	gaccccatgc	cttacgaacc	atgccttccct	cagtatccac	acataaacgg	cagtgttaaa	2460
	acatga						2466
20	<210> 86						
	<211> 2421						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> FGFR3						
	<310> NM000142						
30	<400> 86						
	atgggcgccc	ctgcctgcgc	cctcgcgctc	tgcgtggcgc	tggccatcgt	ggccggcgcc	60
	tcctcggagt	ccttggggac	ggagcagcgc	gtcgtggggc	gagcggcaga	agtcccgggc	120
	ccagagcccg	gccagcagga	gcagttgggc	ttcggcagcg	gggatgctgt	ggagctgagc	180
	tgtccccgcg	ccgggggtgg	tcccatgggg	cccactgtct	gggtcaagga	tggcacaggg	240
35	ctggtgccct	cggagcgtgt	cctggtgggg	ccccagcggc	tgcaggtgct	gaatgcctcc	300
	cacgaggact	ccggggccta	cagctgccgg	cagcggctca	cgcagcgcgt	actgtgccac	360
	ttcagtgtgc	gggtgacaga	cgctccatcc	tcgggagatg	acgaagacgg	ggaggacgag	420
	gctgaggaca	caggtgtgga	cacagggggc	ccttactgga	cacggcccga	gcggatggac	480
	aagaagctgc	tggccgtgcc	ggccgccaac	accgtccgct	tccgctgccc	agccgctggc	540
40	aacccccactc	cctccatctc	ctggctgaag	aacggcaggg	agttccgcgg	cgagcaccgc	600
	attggaggca	tcaagctgcg	gcacagcag	tggagcctgg	tcattggaaag	cgtggtgccc	660
	tcggaccgcg	gcaactacac	ctgcgtcgtg	gagaacaagt	ttggcagcat	ccggcagacg	720
	tacacgctgg	acgtgctgga	gcgtcccccg	caccggccca	tcctgcaggc	ggggctgccc	780
	gccaaccaga	cggcgggtgt	gggcagcgac	gtggagttec	actgcaaggt	gtacagtgc	840
45	gcacagcccc	acatccagtg	gctcaagcac	gtggaggtga	acggcagcaa	ggtgggcccg	900
	gacggcacac	cctacgttac	cgtgctcaag	acggcggggc	ctaaccacc	cgacaaggag	960
	ctagaggttc	tctccttgca	caacgtcacc	tttgaggacg	ccggggagta	cacctgcctg	1020
	gcgggcaatt	ctattgggtt	ttctcatcac	tctgcgtggc	tgggtggtgt	gccagccgag	1080
	gaggagctgg	tggaggctga	cgaggcgggc	agtgtgtatg	caggcatcct	cagctacggg	1140
50	gtgggcttct	tcctgttcat	cctggtgggt	gcggctgtga	cgctctgccc	cctgcgcagc	1200
	ccccccaaga	aaggcctggg	ctccccacc	gtgcacaaga	tctcccgtt	cccgtcaag	1260
	cgacaggtgt	ccctggagtc	caacgcgtcc	atgagctcca	acacaccact	ggtgcgcac	1320
	gcaaggctgt	cctcagggga	gggccccacg	ctggccaatg	tctccgagct	cgagctgcct	1380
	gccgacccca	aatgggagct	gtctcggggc	cggctgaccc	tgggcaagcc	ccttgggggag	1440
55	ggctgcttcg	gccaggtggg	catggcggag	gccatcggca	ttgacaagga	ccgggcccgc	1500
	aagcctgtca	ccgtagccgt	gaagatgctg	aaagacgatg	ccactgacaa	ggacctgtcg	1560
	gacctggtgt	ctgagatgga	gatgatgaag	atgatcggga	aacacaaaaa	catcatcaac	1620
	ctgctggggc	cctgcacgca	gggcggggcc	ctgtacgtgc	tgggtggagta	cgcgcccaag	1680
	ggtaacctgc	gggagtttct	gcgggcgcgg	cggcccccg	gcctggacta	ctccttcgac	1740
60	acctgcaagc	cgcccagga	gcagctcacc	ttcaaggacc	tgggtgctct	tgccctaccg	1800
	gtggccccgg	gcatggagta	cttggcctcc	cagaagtgc	tccacaggga	cctggctgcc	1860
	cgcaatgtgc	tgggtgaccga	ggacaacgtg	atgaagatcg	cagacttcgg	gctggccccg	1920
	gacgtgcaca	acctcgacta	ctacaagaag	acaaccaacg	gccggctgcc	cgtgaagtgg	1980
	atggcgccctg	aggccttgtt	tgaccgagtc	tacactcacc	agagtgcagt	ctggctcctt	2040

5	ggggtcctgc	tctgggagat	cttcacgctg	gggggctccc	cgtaccccgg	catccctgtg	2100
	gaggagctct	tcaagctgct	gaaggagggc	caccgcatgg	acaagcccgc	caactgcaca	2160
	cacgacctgt	acatgatcat	gcgggagtg	tggcatgccg	cgccctccca	gaggcccacc	2220
	ttcaagcagc	tggtggagga	cctggaccgt	gtccttaccg	tgacgtccac	cgacgagtac	2280
	ctggacctgt	cggcgccttt	cgagcagtac	tccccgggtg	gccaggacac	ccccagctcc	2340
	agtcctcag	gggacgactc	cgtgtttgcc	cacgacctgc	tgcccccggc	cccaccage	2400
	agtgggggct	cgcggacgtg	a				2421
10	<210> 87 <211> 2102 <212> DNA <213> Homo sapiens						
15	<300> <302> HGF <310> E08541						
20	<400> 87 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaa caaaaaagtg aatactgcag 120 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggttcccctt caatagcatg tcaagtggag 240 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgcct tcgagctatc 420 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgcctg 660 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcccgat ggccagccga 720 ggccatggtg ctatactctt gaccctcaca cccgctggga gtactgtgca attaaaacat 780 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcttttgga acaactgaa tgcatccaag 840 gtcaaggaga aggctacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900 gttgggattc tcagtatcct cacgagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcaagg 960 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacca 1020 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200 40 ggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260 atggaccctg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctattttctc 1320 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatat tcaatttaga ccatcccgtg atatcttgtg 1380 ccaaaaggaa acaattgcca gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440 tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500 45 gggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620 cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680 ctgtcctgga tgattttggt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860 ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920 catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaaatg agaatgggtc 1980 ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatttt aacatataag gtaccacagt 2100 55 ca 2102						
60	<210> 88 <211> 360 <212> DNA <213> Homo sapiens						



<300>  
<302> ID3  
<310> XM001539

5 <400> 88  
atgaaggcgc tgagcccggc gcgcggcctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60  
agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120  
ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcgggaac tggtagccgg agtcccagaga 180  
ggcactcagc ttagccaggc ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240  
10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccaccc tcccatccag 300  
acagccgagc tcactccgga acttgctcgc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89  
15 <211> 743  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
20 <302> IGF2  
<310> NM000612

<400> 89  
25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgccctcg 60  
tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120  
ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180  
cgctgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240  
gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggagc tgctgacccc tccgaccgtg 300  
cttccggaca acttccccag ataccctgtg ggcaagttct tccaatatga cacctggaag 360  
30 cagtccaccc agcgcctgcg caggggcctg cctgccctcc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420  
gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480  
ctaccacccc aagaccccgc ccacgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540  
tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600  
acggacgttt ccatcaggtt ccatcccga aatctctcgg ttccaagctc ccctggggct 660  
35 tctcctgacc cagtccccgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720  
ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90  
40 <211> 7476  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
45 <302> IGF2R  
<310> NM000876

<400> 90  
50 atggggggccg ccgcccggccg gagccccac ctgggggcccg cgcccggccc cgcggcgagc 60  
cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgctcgtg ccccggggtc cagcgaggcc 120  
caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180  
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240  
agtgtgtgtt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttate attcagtggg tgactctgtt 300  
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgagctg tgaccagcaa 360  
55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaact 420  
cctgaatttg taactgcaac agaatgtgtg cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480  
tgcaagaaag acatatTTaa agcaaataag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540  
ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgac aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600  
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660  
60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtccccc ggactgccc cctgcctggg aagaggacac 720  
caggcgtttg atgttgcca gcccggggac ggactgaagc tgggtgcgca ggacaggctt 780  
gtcctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840



	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtggatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgcccagag	cggagggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatttg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tggagacctc	accttgatat	atthttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggt	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagag	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttcct	ctcccatgaa	agagaaaagg	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatggtgat	gattgtggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccagggtgat	ctggaaagtg	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgtgtgtc	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacgggtctt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggg	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaac	ttgggtctga	gtaatgcaaa	gctttcataat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggg	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgacc	gacccctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtcttg	caaaatctga	aggtggcctt	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagtg	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggcttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtggttgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatactgt	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggagtg	gtgggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcatcact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgtccgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcagggcc	ctcaaattcc	tgcatacaaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaccg	cgttggcctg	tggttccttct	3240
	ccagtggact	gccaaagtcac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttgga	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccagggcag	cgcagtgagg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tgggtgcagat	gagtcctcaa	3480
45	gocgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtg	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgct	3660
	agagtggaa	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	caccatcgtg	agcgtggcgg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttcctc	agacgtctgc	cccacaagtg	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcatgtcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaag	tggcaggtct	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttggttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aagggtttatc	agcgtccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtattttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttggttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgccacactt	togatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgacaac	tgggaagcca	tcactgggac	gggggacccg	4200
	gagcactacc	tcatcaatgt	ctgcaagtct	ctggcccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctccagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggtg	4320
	agggacggac	ctcagtgag	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatgtt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620  
gcttacagcg agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680  
cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740  
ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800  
5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgatc agtttcgtgt gcaggcctga ggccgggcca 4860  
accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920  
cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980  
gttgacttgt ctcccccttat tcatcgact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040  
gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100  
10 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatgggtccc 5160  
cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220  
tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280  
ctcatcgctt ttcaactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340  
agcgagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagtgagg 5400  
15 atggatggct gtacctgac agatgagcag ctctctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460  
tccacgagca cctttaaggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520  
tttgacgtcg ggccagaaca aggaggctgt aaggacggag gactctgtct gctctcaggc 5580  
accaaggggg catccttttg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640  
gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggg gatcggttgc ctccagaaac cgatgacggc 5700  
20 gtccctgtg tcttcccctt catattcaat gggaagagct acgaggagtg catcatagag 5760  
agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820  
ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880  
gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940  
tggaatacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000  
25 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctgggtccc ggtccacaac 6060  
ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggtcccct gggctgctct 6120  
gaaagggcca gcatttgagc aaggaccaca actggtgacg tccaggctct gggactcgtt 6180  
cacacgcaga agctgggtgt catagggtgac aaagttgttg tcacgtactc caaaggttat 6240  
ccgtgtggtg gaaataagac cgcacccctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300  
30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360  
tcccgggctg cctgcgcctg gaagcctcag gaggtgcaga tggatgaatg gaccatcacc 6420  
aaccctataa atggcaagag cttcagcctc ggagatatat attttaagct gttcagagcc 6480  
tctggggaca tgaggacca tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttcctccatc 6540  
acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gcccaacgat 6600  
35 cagcacttca gtcggaaagt tggaacctct gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660  
gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttcctct aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720  
tcttccacca tcttcttcca ctgtgacctc ctgggtggag acgggatccc cgagttcagt 6780  
cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840  
ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggt gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900  
40 gaacggagcc aggcagtcgg cgcgggtgct agcctgctgc tgggtggcgt cacctgctgc 6960  
ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag aggagggaaa cagtgataag taagctgacc 7020  
acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc taaaaatact caaagggtgaa taaggaagaa 7080  
gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcctccacgg 7140  
cagggaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200  
45 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260  
gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agtcccacc cagtgagaaa cgcacagagc 7320  
aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380  
aaagggaagt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440  
50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 4104

&lt;212&gt; DNA

55 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; IGF1R

&lt;310&gt; NM000875

60

&lt;400&gt; 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgtgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtgga	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgagctacc	gcttcccca	gctcacgggc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggtcatccg	cggtcgaaa	ctcttctaca	actacgccct	gggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcgggggggc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgatc	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	ccccaagga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccaccat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgcccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggct	gcaccgagaa	caatgagtg	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcctca	cacctacagg	tttgagggct	ggcgctgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgca	tgccagagtg	cccctcgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcatccctt	gtgaaggctc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttactttctg	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgaggtgg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttgtcc	1200
20	ttcctaataa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaagggaa	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgacagca	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaaattttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcgagg	gactaaaggg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atcttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcatcatcat	aacctggcac	cggtaccggc	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atgggtggag	tggacctccc	gcccacaacg	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgaccctcac	catgggtggg	aacgaccata	tccgtggggc	caagagtggg	1800
30	atcttgtaca	ttcgcaccaa	tgcttcagtt	ccttccattc	ccttgagcgt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaccctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggtca	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtgggtg	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtctttgaga	atttcctgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tccagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccgggaagag	ctggagacag	agtacctttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccctc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtcttttgca	ggactatgcc	cgcagaagga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgacctgg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaaagctaa	accggctaaa	cccgggggaa	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggag	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	cccgtcgctg	tctgttgat	cgtgggaggg	ttgggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccggagtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttcctgat	gagtgggagg	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcgttt	gggatgggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgcgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagt	caattgtcac	3180
	catgtgggtg	gattgctggg	tgtgggtgtc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagtatt	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaa	3300
55	aatccagtc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccgggaa	3420
	tgcatggtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttgggtatgac	gcgagatatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggtctg	tgcccgtgcg	ctggatgtct	3540
	cctgagtc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgggt	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtccttcgct	tcgtcatgga	gggcggcctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcat	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttcctg	3780



5	gagatcatca	gcagcatcaa	agaggagatg	gagcctggct	tccgggaggt	ctccttctac	3840
	tacagcgagg	agaacaagct	gcccagagccg	gaggagctgg	acctggagcc	agagaacatg	3900
	gagagcggtcc	ccctggaccc	ctcggcctcc	tcgtcctccc	tgccactgcc	cgacagacac	3960
	tcaggacaca	aggccgagaa	cggccccggc	cctgggggtgc	tggtcctccg	cgccagcttc	4020
	gacgagagac	agccttacgc	ccacatgaac	gggggcccga	agaacgagcg	ggccttgccg	4080
	ctgccccagt	cttcgacctg	ctga				4104
10	<210> 92						
	<211> 726						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> PDGFB						
	<310> NM002608						
	<400> 92						
20	atgaatcgct	gctggggcgct	cttcctgtct	ctctgctgct	acctgcgtct	ggtcagcgcc	60
	gaggggggacc	ccattcccga	ggagctttat	gagatgctga	gtgaccactc	gatccgctcc	120
	tttgatgatc	tccaacgcct	gctgcacgga	gaccccgag	aggaagatgg	ggccgagttg	180
	gacctgaaca	tgacccgctc	ccactctgga	ggcgagctgg	agagcttggc	tcgtggaaga	240
	aggagcctgg	gttccctgac	cattgctgag	ccggccatga	tcgcccagtg	caagacgcgc	300
	accgaggtgt	tcgagatctc	ccggcgctc	atagaccgca	ccaacgcca	cttcctgggtg	360
25	tgcccgccct	gtgtggaggt	gcagcgctgc	tccggctgct	gcaacaaccg	caacgtgcag	420
	tgccgccccca	cccaggtgca	gctgcgacct	gtccaggtga	gaaagatcga	gattgtgcgg	480
	aagaagccaa	tctttaagaa	ggccacggtg	acgctggaag	accacctggc	atgcaagtgt	540
	gagacagtgg	cagctgcacg	gcctgtgacc	cgaagcccgg	ggggttccca	ggagcagcga	600
	gccaaaacgc	cccaaactcg	ggtgaccatt	cggacggtgc	gagtcggccg	gccccccaag	660
	ggcaagcacc	ggaaattcaa	gcacacgcat	gacaagacgg	cactgaagga	gacccttgga	720
30	gcctag						726
35	<210> 93						
	<211> 1512						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
40	<300>						
	<302> TGFbetaR1						
	<310> NM004612						
	<400> 93						
45	atggaggcgg	cggtcgctgc	tccgcgtccc	cggctgctcc	tcctcgtgct	ggcggcgccg	60
	gcggcgccgg	cggcgccgct	gctcccgggg	gcgacggcgt	tacagtgttt	ctgccacctc	120
	tgtacaaaag	acaattttac	ttgtgtgaca	gatgggctct	gctttgtctc	tgccacagag	180
	accacagaca	aagttataca	caacagcatg	tgtatagctg	aaattgactt	aattcctcga	240
	gataggccgt	ttgtatgtgc	accctcttca	aaaactgggt	ctgtgactac	aacatattgc	300
	tgcaatcagg	accattgcaa	taaaatagaa	cttccaacta	ctgtaaagtc	atcacctggc	360
50	cttggtcctg	tggaactggc	agctgtcatt	gctggaccag	tgtgcttcgt	ctgcatctca	420
	ctcatgttga	tggctctatat	ctgccacaac	cgcactgtca	ttcaccatcg	agtgcctaat	480
	gaagaggacc	cttcattaga	tcgccctttt	atttcagagg	gtactacgtt	gaaagactta	540
	atztatgata	tgacaacgtc	aggttctggc	tcaggtttac	cattgcttgt	tcagagaaca	600
	attgcgagaa	ctattgtgtt	acaagaaagc	attggcaaag	gtcgatttgg	agaagtttgg	660
	agaggaaagt	ggcggggaga	agaagttgct	gttaagatat	tctcctctag	agaagaacgt	720
55	tcgtgggttc	gtgaggcaga	gatttatcaa	actgtaatgt	tacgtcatga	aaacatcctg	780
	ggatttatag	cagcagacaa	taaagacaat	ggtacttgga	ctcagctctg	gttggtgtca	840
	gattatcatg	agcatggatc	cctttttgat	tacttaaaca	gatacacagt	tactgtggaa	900
	ggaatgataa	aacttgctct	gtccacggcg	agcggctctg	cccatcttca	catggagatt	960
	gttggtaccc	aaggaaagcc	agccattgct	catagagatt	tgaaatcaaa	gaatatcttg	1020
	gtaagaaga	atggaacttg	ctgtattgca	gacttaggac	tggcagtaag	acatgattca	1080
60	gccacagata	ccattgatata	tgctccaaac	cacagagtgg	gaacaaaaag	gtacatggcc	1140

	cctgaagttc	togatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtagctt	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaa	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	aggtgctgct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtg	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgt	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggctcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttgagaa	720
	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgga	gtggcatgga	atctctggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaaatacc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaattctt	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggagg	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcggctc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
50	cctgtttgca	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
55	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtg	ttgccatggt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcattcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctccatttgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggccgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gacccctcatt	catattgggc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgatttgtga	attctgcaaa	2760
	tttggaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aattttgtccc	ctacaagacc	2820
5	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtcctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttcctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttata	ggagaagaac	3120
10	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aataattttcc	3300
	ttaggtgctt	ctccatatcc	tggggtaaag	attgatgaag	aattttgtag	gcgattgaaa	3360
	gaaggaaacta	gaatgagggc	ccctgattat	actacaccag	aaatgtacca	gaccatgctg	3420
15	gactgctggc	acggggagcc	cagtcagaga	cccacgtttt	cagagtgggt	ggaacatttg	3480
	ggaaatctct	tgcaagctaa	tgctcagcag	gatggcaaag	actacattgt	tcttccgata	3540
	tcagagactt	tgagcatgga	agaggattct	ggactctctc	tgcctacctc	acctgtttcc	3600
	tgtatggagg	aggaggaagt	atgtgacccc	aaattccatt	atgacaacac	agcaggaatc	3660
	agtcagtatc	tgcagaacag	taagcgaaag	agccggcctg	tgagtgtaaa	aacatttgaa	3720
20	gatatcccgt	tagaagaacc	agaagtaaaa	gtaatcccag	atgacaacca	gacggacagt	3780
	ggtatgggtc	ttgcctcaga	agagctgaaa	actttggaag	acagaaccaa	attatctcca	3840
	tcttttgggtg	gaatgggtgcc	cagcaaaaagc	agggagtctg	tggcatctga	aggctcaaac	3900
	cagacaagcg	gctaccagtc	cggatatcac	tccgatgaca	cagacaccac	cgtgtactcc	3960
	agtgaggaag	cagaactttt	aaagctgata	gagattggag	tgcaaaccgg	tagcacagcc	4020
25	cagattctcc	agcctgactc	gggg				4044

<210> 95  
 <211> 4017  
 30 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> Flt1  
 35 <310> AF063657

	<400> 95						
	atgggtcagct	actgggacac	cgggggtcctg	ctgtgcgcgc	tgctcagctg	tctgcttctc	60
	acaggatcta	gttcagggtc	aaaattaaaa	gatcctgaac	tgagtttaaa	aggcaccacg	120
40	cacatcatgc	aagcaggcca	gacactgcat	ctccaatgca	ggggggaagc	agcccataaa	180
	tggtcttttg	ctgaaatggg	gagtaaggaa	agcgaaaggc	tgagcataac	taaatctgcc	240
	tgtggaagaa	atggcaaaca	attctgcagt	actttaacct	tgaacacagc	tcaagcaaac	300
	cacactggct	tctacagctg	caaatatcta	gctgtacctt	cttcaaagaa	gaaggaaaca	360
	gaatctgcaa	tctatatatt	tattagtgtg	acaggtagac	ctttcgtaga	gatgtacagt	420
45	gaaatccccg	aaattataca	catgactgaa	ggaaggaggc	tcgtcattcc	ctgccggggt	480
	acgtcaccta	acatcactgt	tactttaaaa	aagtttccac	ttgacacttt	gatccctgat	540
	ggaaaacgca	taatctggga	cagtagaaag	ggcttcatca	tatcaaattg	aacgtacaaa	600
	gaaatagggc	ttctgacctg	tgaagcaaca	gtcaatgggc	atttgtataa	gacaaactat	660
	ctcacacatc	gacaaaccaa	tacaatcata	gatgtccaaa	taagcacacc	acgccagtc	720
50	aaattactta	gaggccatac	tcttgtcctc	aattgtactg	ctaccactcc	cttgaacacg	780
	agagttcaaa	tgacctggag	ttacctgat	gaaaaaata	agagagcttc	cgtaaggcga	840
	cgaattgacc	aaagcaattc	ccatgccaac	atattctaca	gtgttcttac	tattgacaaa	900
	atgcagaaca	aagacaaagg	actttatact	tgctcgtgta	ggagtggacc	atcattcaaa	960
	tctgttaaca	cctcagtgc	tatatatgat	aaagcattca	tcactgtgaa	acatcgaaaa	1020
55	cagcaggtgc	ttgaaaccgt	agctggcaag	cggctcttacc	ggctctctat	gaaagtgaag	1080
	gcatttccct	cgccggaagt	tgtatgggtt	aaagatgggt	tacctgcgac	tgagaaatct	1140
	gctcgtat	tgaactcgtg	ctactcgtta	attatcaagg	acgtaactga	agaggatgca	1200
	gggaattata	caatcttgct	gagcataaaa	cagtcaaattg	tgtttaaaaa	cctcactgcc	1260
	actctaattg	tcaatgtgaa	acccagatt	tacgaaaagg	ccgtgtcatc	gtttccagac	1320
60	ccggctctct	acccactggg	cagcagacaa	atcctgactt	gtaccgcata	tggtatccct	1380
	caacctacaa	tcaagtgggt	ctggcaccac	tgtaaccata	atcattccga	agcaagggtg	1440
	gacttttgtt	ccaataatga	agagtccttt	atcctggatg	ctgacagcaa	catgggaaac	1500



	agaattgaga	gcatcactca	gcgcattggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagttcttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtgt	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctgtt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagttcag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaattc	ggagctgac	2280
	actctaacad	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttccttttga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggcatttaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggg	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	atcttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgatgtt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	ctccagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctctctga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcagaactt	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgccttctct	gaggacttct	tcaaggaaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttta	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaaac	ctttgaagaa	cttttaccga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aaccaagggc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcacgtc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgtgagc	tggaaaggaa	aatcgcgtgc	3960
	tgctccccgc	ccccagacta	caactcgggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017

45 <210> 96  
 <211> 3897  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50 <300>  
 <302> Flt4  
 <310> XM003852

	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcgcgct	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctggtgagt	gctactccat	gaccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgacggggac	agcaccctcc	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcc	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgcccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctggtg	480



<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagatth	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggatth	atgatgtggt	tctgagtcog	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atthtttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	acctthttgtt	gctthttggaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tgggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaattctct	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtga	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgtcttaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcggcca	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagttaggc	acggcgggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gacccctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccttca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttcctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttata	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgctt	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctgggtc	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatatthttcc	3300

5 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360  
gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420  
gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggg ggaacatttg 3480  
ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540  
tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600  
tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720  
gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780  
ggatattggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840  
10 tcttttggtg gaatgggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900  
cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020  
cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15  
<210> 98  
<211> 1410  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

20  
<300>  
<302> MMP1  
<310> M13509

25  
<400> 98  
atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgtc tcacagcttc 60  
ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120  
tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180  
gttgaanaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240  
30 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300  
gtcctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtagag gattgaaaat 360  
tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420  
tgagagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg aggggtcaagc agacatcatg 480  
atatcttttg tcaggggaga tcacgaggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540  
35 cttgctcatg cttttcaacc agggccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600  
gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgcggc tcatgaactc 660  
ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgagg ctttgatgta ccctagctac 720  
accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatata 780  
ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccacg ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840  
40 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900  
ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccgc gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960  
tgggccacac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020  
cggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcaggagc agaattgtgt acacggatac 1080  
cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140  
45 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggtat 1200  
gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260  
ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320  
ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380  
50 aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

55  
<210> 99  
<211> 1743  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

60  
<300>  
<302> MMP10  
<310> XM006269

<400> 99  
aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60



5 agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120  
tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180  
aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240  
ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300  
tcctgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccacact 360  
tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaga gatgctgttg attctgccat 420  
tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480  
aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540  
tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600  
tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660  
cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720  
tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780  
tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaaccctt 840  
ggtgcccaca aaatctgttc cttcgggacg tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900  
15 gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatattt 960  
ttggcggaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020  
ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080  
ttttaaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140  
aggcatccat accctgggtt ttcctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200  
20 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260  
tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagttga 1320  
gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380  
acagtttgag tttgaccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440  
gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500  
25 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tggttaattt ttctgcatg ttctgtgact 1560  
gaagaagatg agccttgcat atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620  
acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680  
atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740  
ctt 1743

30  
<210> 100  
<211> 1467  
<212> DNA  
35 <213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> MMP11  
<310> XM009873  
40  
  
<400> 100  
atggetccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60  
ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgcggga cggccaccac 120  
ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgcccag tagcccgga 180  
45 cctgcccctg ccacgcagga agccccccgg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240  
ggcgtgcccg acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300  
tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcgggt cccatggcag 360  
ttggtgcagg agcagggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggatat gagcgatgtg 420  
acgccactca cttttactga ggtgcacgag ggccgtgctg acatcatgat cgacttcgcc 480  
50 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcatcct ggcccatgcc 540  
ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600  
atcggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660  
ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720  
taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcttcc aacacctata tggccagccc 780  
55 tggcccactg tcacctccag gaccccagcc ctggggcccc aggctgggat agacaccaat 840  
gagattgcac cgctggagcc agaogccccg ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900  
gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960  
gggggcccagc tgcagcccgg ctaccacagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020  
agccctgtgg acgctgcctt cgaggatgcc caggggccaca tttggttctt ccaagggtgct 1080  
60 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtccctgggc ccgcacccct caccgagctg 1140  
ggcctgggtga ggttcccggg ccatgctgcc ttgggtctggg gtcccagaaa gaacaagatc 1200  
tacttcttcc gaggcagggg ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg tgtagacagt 1260



cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320  
 caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380  
 gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtcctgactt ctttggtgt 1440  
 gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

5

<210> 101  
 <211> 1653  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10

<300>  
 <302> MMP12  
 <310> XM006272

15

<400> 101  
 atgaagtttc ttctaatact gtcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccgaac 60  
 agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaattt 120  
 tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180  
 20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240  
 acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300  
 agggaaatgc cagggggggc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360  
 tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420  
 tggagtaatg ttaccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480  
 25 gtgggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540  
 ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600  
 gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780  
 30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacacctac 960  
 aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020  
 ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080  
 35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140  
 ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200  
 atttcttcct tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260  
 agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttaagacca 1320  
 gagccaaatt atcccaagag catacattct tttgggtttc ctaactttgt gaaaaaatt 1380  
 40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440  
 tggaggtatg atgaaaggag acagatgatg gaccctgggt atcccaaact gattaccaag 1500  
 aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560  
 tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620  
 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

45

<210> 102  
 <211> 1416  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50

<400> 102  
 atgcatccag gggtcctggc tgccttcctc ttcttgagct ggactcattg tcgggcccctg 60  
 ccccttccca gtggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120  
 55 cgctacctga gatcatacta ccatcctaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagaatgca 180  
 gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagtctt tcttcggctt agaggtgact 240  
 ggcaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg gggtcctgat 300  
 gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaattgt ccaaaatgaa tttaacctac 360  
 agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420  
 60 gccttcaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480  
 gctgacatca tgatctcttt tggaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540  
 ccctctggcc tgctggctca tgcttttcct cctgggcca aattatggagg agatgcccac 600

	tttgatgatg	atgaaacctg	gacaagtagt	tccaaaggct	acaacttggt	tcttggtgct	660
	gcgcatgagt	tcggccactc	cttaggtcct	gaccactcca	aggaccctgg	agcactcatg	720
	tttcctatct	acacctacac	cggcaaaagc	cactttatgc	ttcctgatga	cgatgtacaa	780
	gggatccagt	ctctctatgg	tccaggagat	gaagacccca	accctaaaca	tccaaaaacg	840
5	ccagacaaat	gtgacccttc	cttatccctt	gatgccatta	ccagtctccg	aggagaaaca	900
	atgatcttta	aagacagatt	cttctggcgc	ctgcatcctc	agcagggtga	tgcggagctg	960
	tttttaacga	aatcattttg	gccagaactt	cccaaccgta	ttgatgctgc	atatgagcac	1020
	ccttctcatg	acctcatctt	catcttcaga	ggtagaaaat	tttgggctct	taatggttat	1080
	gacattctgg	aagggtatcc	caaaaaata	tctgaactgg	gtcttccaaa	agaagttaag	1140
10	aagataagtg	cagctgttca	ctttgaggat	acaggcaaga	ctctcctggt	ctcaggaaac	1200
	cagggtctgga	gatatgatga	tactaaccat	attatggata	aagactatcc	gagactaata	1260
	gaagaagact	tcccaggaat	tggtgataaa	gtagatgctg	tctatgagaa	aaatggttat	1320
	atctattttt	tcaacggacc	catacagttt	gaatacagca	tctggagtaa	ccgtattggt	1380
	cgcgtcatgc	cagcaaattc	cattttgtgg	tggttaa			1416
15							
	<210>	103					
	<211>	1749					
	<212>	DNA					
20	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	MMP14					
	<310>	NM004995					
25							
	<400>	103					
	atgtctcccg	ccccaaagacc	cccccgttgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
	gcgctcgcct	ccctcggctc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
	caatatggct	acctgcctcc	cggggaccta	cgtaccacac	cacagcgctc	acccagtcac	180
30	ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtgtggg	300
	gctgagatca	aggccaatgt	tcgaaggaag	cgctacgcca	tccagggtct	caaattggcaa	360
	cataatgaaa	tactttctg	catccagaat	tacaccccca	aggtgggcga	gtatgccaca	420
	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttccgcgtg	tgggagagtg	ccacaccact	gcgcttccgc	480
35	gaggtgccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgagggcgg	cttcctggcc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tcctggtggc	tgtgcacgag	720
	ctgggccatg	ccctggggct	cgagcattcc	agtgaccctc	cggccatcat	ggcacccttt	780
40	taccagtgga	tggacacgga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgccg	gggcatccag	840
	caactttatg	ggggtgagtc	agggttcccc	accaagatgc	cccctcaacc	caggactacc	900
	tcccggcctt	ctgttcctga	taaacccaaa	aacccacact	atgggcccac	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgctccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
	ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgcccat	tggccagttc	1080
45	tggcggggcc	tgccctgcgtc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgtc	1140
	ttcttcaaag	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggctacccc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgagggctg	cctaccgaca	agattgatgc	tgctctcttc	1260
	tggatgcccc	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
50	gagtctcccc	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagtca	1500
	gccctgaggg	actggatggg	ctgcccacgc	ggaggccggc	cggatgaggg	gactgaggag	1560
	gagacggagg	tgatcatcat	tgagggtggac	gaggagggcg	gcggggcggt	gagcgcggct	1620
	gccgtggtgc	tgcccgtgct	gctgctgctc	ctggtgctgg	cgggtgggcct	tgcagtcttc	1680
55	ttcttcagac	gccatgggac	ccccaggcga	ctgctctact	gccagcgctc	cctgctggac	1740
	aaggtctga						1749
	<210>	104					
60	<211>	2010					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					

<300>  
<302> MMP15  
<310> NM002428

5

&lt;400&gt; 104

atgggcagcg	acccgagcgc	gcccggacgg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
cgggaggagg	cggcgcggcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tgggtgcttct	gggctgcctg	120
ggccttggcg	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactggct	gcggctttat	180
ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatatg	tccacctatgc	gttccgccc	gatcttggcc	240
tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtg	gctcgacgaa	300
gagaccaagg	agtggatgaa	gcggccccgc	tgtgggggtg	cagaccagtt	cggggtacga	360
gtgaaagcca	acctgcggcg	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaac	420
aaccaccatc	tgacctttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
atggaggcgg	tgcgcagggc	cttccgcgtg	tgggagcagg	ccacgcccc	ggtcttccag	540
gaggtgcctt	atgaggacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
tttgccctctg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtg	ctttctggcc	660
cacgcctatt	tccctggccc	cggcctaggc	ggggacaccc	attttgacgc	agatgagccc	720
tggaccttct	ccagcactga	cctgcacgga	aacaacctct	tcctgggtgg	agtgcacgag	780
ctggggccacg	cgctgggggt	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
taccagtggg	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccagg	acgatctccg	tggcatccag	900
cagctctacg	gtaccccaga	cggctagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
ccacggcggc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgccccggc	ctccccagcc	accaccccca	1020
ggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080
cggccccgacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
cgcgggggaga	tgttcgtgtt	caagggccgc	tggttctggc	gagtccggca	caaccgcgtc	1200
ctggacaact	atcccatgcc	catcgggcac	ttctggcggtg	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
gctgcctacg	agcgccaaga	cggctggttt	gtctttttca	aaggtgaccg	ctactggctc	1320
tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
atcccctatg	accgcattga	cacggccatc	tgggtgggagc	ccacaggcca	caccttcttc	1440
ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttcctgagc	1560
aatgacgcag	cctacaccta	cttctacaag	ggcaccaaat	actggaaatt	cgacaatgag	1620
cgcctgcgga	tggagcccgg	ctaccccaag	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgccag	1680
gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcccct	caacccccac	1740
gggggtgcag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
tttgggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tgggtgcagat	ggaggagggtg	1860
gcacggacgg	tgaacgtggt	gatggtgctg	gtgccactgc	tgctgctgct	ctgcgtcctg	1920
ggcctcacct	acgcgctggg	gcagatgcag	cgcaagggtg	cgccacgtgt	cctgctttac	1980
tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

<210> 105  
<211> 1824  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

45

<300>  
<302> MMP16  
<310> NM005941

50

&lt;400&gt; 105

atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggatt	tcgtgcatca	ttcgggggtg	60
tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
ttcaatgtgg	aggtttggtt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	ccccagaatg	180
tcagtgtctg	gctctgcaga	gacctgcag	tctgcccctag	ctgccatgca	gcagttctat	240
ggcatthaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tccaaatttc	atattcgtcg	aaagcgatat	360
gcattgacag	gacagaaatg	gcagcacaa	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
ccaaaagtag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctattcgcc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
aatgtaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaacgt	540
gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccctttgat	600

5	ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
	catttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
	tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
	actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
	gatgattttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
	agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
	gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
	aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
10	aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
	attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
	gggaattttg tgttctttaa aggttaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
	cctgggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggattgat 1320
	tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
	agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
15	aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagaca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
	ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaagg agaacctgga 1560
	catccaagat ccacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
	gaaggacaca gcccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
20	actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattcttg ccttatgcct ccttgtattg 1740
	gtttacactg tgttccagtt caagagggaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
	cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824
25	<210> 106
	<211> 1560
	<212> DNA
	<213> Homo sapiens
30	<300>
	<302> MMP17
	<310> NM004141
35	<400> 106
	atgcagcagt ttggtggcct ggagggccacc ggcattcctgg acgagggccac cctggccctg 60
	atgaaaaccc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgacccaggc tcgcaggaga 120
	cgccaggctc cagccccac caagtggaaac aagaggaacc tgcgtggag ggtccggacg 180
	ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
	aaggtctgga gcgacattgc gcccctgaac ttccacgagg tggcgggcag caccgcccag 300
40	atccagatcg acttctccaa ggccgaccat aacgacggct accccttcga cggccccggc 360
	ggcacgctgg ccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgcccggga caccacttt 420
	gacgatgacg aggcctggac ctcccgctcc tcggatgcc acgggatgga cctgtttgca 480
	gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt gggtaagcc atgtggccgc tgcacactcc 540
	atcatgcggc cgtactacca gggcccgggtg ggtgaccgc tgcgctacgg gctcccctac 600
45	gaggacaagg tgcgctctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
	cagcccagag agcctcccct gctgccggag ccccagaca accggtccag cgccccgcc 720
	aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccgggg 780
	gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctggtg 840
	tcctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgcgctgca cctggacagc 900
50	gtggacgccg tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
	tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
	agcctcccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1080
	ttctttaaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccggc 1140
	taccccgcgc agagccccct gtggaggggt gtccccagca cgctggacga cgccatgcgc 1200
55	tggctccgac gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
	gagctggagg tggcaccggg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
	gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cggcagaggg gccccgcgc 1380
	cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
	tctggggcat cctctccccc gggggcccca ggcccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
60	ctgctgccgc cactgtcacc aggcgccttg tggacagcgg ccaggccct gacgctatga 1560
	<210> 107



<211> 1983  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> MMP2  
<310> NM004530

<400> 107  
10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60  
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcgcgc ccgtcgccca tcatcaagtt ccccggcgat 120  
gtcgccccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180  
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240  
tttggactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300  
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360  
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggaccc agagacagtg 420  
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgaccccact gcggttttct 480  
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540  
ggatacccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600  
20 gttgggggag actcccattht tgatgacgat gagctatgga ccttggggaga aggccaaagtg 660  
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gagtactgca agttcccctt cttgttcaat 720  
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780  
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agcctgttc 840  
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagttht cattccgctt ccagggcaca 900  
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggcgcg acggatggct accgctgggt cggcaccact 960  
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcccct agaccgccat gtccactgtt 1020  
ggtgggaact cagaaggtgc cccctgtgtc ttccccttca ctttcttggg caacaaatat 1080  
gagagctgca ccagcgcccg ccgcagtgcg ggaaagatgt ggtgtgagac cacagccaac 1140  
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200  
30 gcagcccacg agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260  
atggcaccca ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320  
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc cacccccaca 1380  
ctgggcccctg tctctcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440  
atccgtgggt agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggaactg gacgccacgt 1500  
35 gacaagccca tggggcccct gctgggtggc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560  
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620  
tggtactact cagccagcac cctggagcga gggtaaccca agccactgac cagcctggga 1680  
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740  
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800  
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860  
gtggacctgc agggcgggcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920  
gagaacccaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980  
tga 1983

45 <210> 108  
<211> 1434  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> MMP2  
<310> XM006271

55 <300>  
<302> MMP3  
<310> XM006271

<400> 108  
60 atgaagagtc ttccaatcct actggtgctg tgogtggcag tttgctcagc ctatccattg 60  
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120  
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggtcctgtt 180





<213> Homo sapiens

<300>  
<302> MMP9  
5 <310> XM009491

<400> 110  
atgagcctct ggcagcccct ggtcctggtg ctccctggtgc tgggctgctg ctttgctgcc 60  
cccagacagc gccagtcac ccttggtgctc ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120  
10 gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatggtt aactcgggt ggcagagatg 180  
cgtggagagt cgaaatctct ggggcctgcg ctgctgcttc tccagaagca actgtccctg 240  
cccagagacc gtgagctgga tagcgccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgcggg 300  
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccctt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360  
atcacctatt ggatccaaaa ctactcggaa gacttgccgc gggcgggtgat tgacgacgcc 420  
15 tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgccgc tcacctcac tcgctgttac 480  
agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtcgcg agcacggaga cgggtatccc 540  
ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttcctc ctggccccgg cattcaggga 600  
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccctgggca agggcgctcg ggttccaact 660  
cggtttgga acgcagatgg cgcggcctgc cacttcccct tcatcttcga gggccgctcc 720  
20 tactctgcct gcaccaccga cggtcgctcc gacggcttgc cctggtgcag taccacggcc 780  
aactacgaca ccgacgaccg gtttggtctc tgcccagcg agagactcta caccaggac 840  
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900  
gcctgcacca cggacggctc ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960  
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggt gatggggggc 1020  
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttactttcc tgggtaagga gtactcgacc 1080  
tgtaccagcg agggcgcgcg agatgggcgc ctctggtgcy ctaccacctc gaactttgac 1140  
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gtttgttct cgtggcgcg 1200  
catgagttcg gccacgcgct gggcttagat cattcctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260  
cctatgtacc gcttactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatccgg 1320  
30 cacctctatg gtccctcgccc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgcag 1380  
cccacggctc ccccgacggg ctgccccacc ggacccccca ctgtccaccc ctccagagcg 1440  
cccacagctg gcccacagg tccccctca gctggccccca cagggtcccc cactgctggc 1500  
ccttctacgg ccactactgt gcctttgagt ccggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560  
ttcgacgcca tcgaggagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620  
35 cgattctctg agggcagggg gagccggccg caggggccct tccttatcgc cgacaagtgg 1680  
cccgcgctgc cccgcaagct ggactcggtc tttgaggagc ggctctcaa gaagcttttc 1740  
ttcttctctg ggcgccagggt gtgggtgtac acaggcgctg cgggtgctggg cccgaggcgt 1800  
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg gccaggtga ccggggccct ccggagtggc 1860  
agggggaaga tgctgctgtt cagcgggcgg cgctctgga ggttcgacgt gaaggcgag 1920  
40 atggtggatc cccggagcgc cagcgaggtg gaccggatgt tccccggggt gcctttggac 1980  
acgcacgacg tcttccagta ccgagagaaa gcctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040  
cgcgtgagtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100  
atcctgcagt gccctgagga ctac 2124

45

<210> 111  
<211> 2019  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50

<300>  
<302> PKC alpha  
<310> NM002737

55

<400> 111  
atggctgacg ttttcccggg caacgactcc acggcgtctc aggacgtggc caaccgcttc 60  
gcccgcaaag gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaatctac 120  
gcgcgcttct tcaagcagcc cactttctgc agccactgca ccgacttcat ctgggggttt 180  
gggaaacaag gcttccagt ccaagtttgc tgttttgtgg tccacaagag gtgccatgaa 240  
60 tttgttactt tttcttgtcc ggggtcggtt aagggaccgc aactgatga cccagggagc 300  
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccact tctgcgatca ctgtgggtca 360  
ctgctctatg gacttatcca tcaagggtat aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420

	aagcaatgcg	tcataaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggatttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgac	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaaccaaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtgga	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcatggg	atccctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaacca	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtacccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagtccc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tggtgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgca	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	cccgttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gacttttgga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctcct	gttgtagtaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atttgatggg	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	caggagagtc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgctct	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgcccgg	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgc aaaag	gcgccctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgc tttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgctttgtgg	tgcacaagcg	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgctgac	aagggtccag	cctccgatga	ccccgcgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgccgcggc	480
	cgcactctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccaaaa	ccatcaaagt	ctccctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atltgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gatttttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggctcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatgggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttcctga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgcttcttct	acagagtaag	1380





<213> Homo sapiens

<300>  
<302> PKC eta  
5 <310> NM006255

<400> 114  
atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60  
gggctgcagc ccaccgctg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120  
10 ctggaccctt atctgacggg gagcgtggac caggtgcgcg tgggccagac cagcaccaag 180  
cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240  
cacctcgagt tggcgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300  
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgctt cggacacctt cgagggttgg 360  
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggaataaa cccttaccgg gagtttcact 420  
15 gaagctactc tccagagaga ccgatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480  
atgcgaaggc gaggccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540  
cccacctact gctctcactg caggaggttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600  
cagtgccaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660  
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720  
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780  
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840  
aatgtgcata ttcatgttca agcgaacgtg gcccttaact gtggggtaaa tgcgggtggaa 900  
cttgccaaga ccctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atatttctcc aacctcgaaa 960  
ctcgtttcca gatcgacctt aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020  
25 attgggggta attcttccaa ccgacttggt atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080  
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140  
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200  
accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccgc aatcacccct tcctcactca gttgttctgc 1260  
tgcttttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg gggtgacttg 1320  
30 atgttccaca ttcagaagtc tcgtcgtttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380  
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440  
ctggacaatg tcctgttgga ccacgagggt cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500  
aaggagggga tttgcaatgg tgccaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatatc 1560  
gctccagaga tcctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactggtg ggcaatgggc 1620  
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680  
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740  
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccacca tgcgcttggg cagcctgact 1800  
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ctttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860  
ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaattccg agaagatgtc 1920  
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980  
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040  
caaccatag 2049

45 <210> 115  
<211> 948  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> PKC epsilon  
<310> XM002370

<400> 115  
55 atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60  
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120  
gcacggaaac acccgtacct tacccaactc tactgctgct tccagaccaa ggaccgcctc 180  
tttttcgtca tggaatatgt aaatggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccga 240  
aaattcgacg agcctcgttc acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300  
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360  
gaaggctact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggttctt gaatgggtgtg 420  
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480



5 gagtatggcc cctccgtgga ctgggtgggcc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540  
ggacagcctc cctttgaggg cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600  
gacgtgctgt acccagtctg gctcagcaag gaggtgtca gcatcttgaa agctttcatg 660  
acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaatggcga ggacgccatc 720  
aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780  
ccacccttca aaccacgcat taaaaccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840  
acccgggaag agccggtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900  
gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgcctga 948

10 <210> 116  
<211> 1764  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15 <300>  
<302> PKC iota  
<310> NM002740

20 <400> 116  
atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggc ccgggtgaaa 60  
gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120  
ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180  
tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240  
25 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300  
ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagagggtgca 360  
cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420  
aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480  
aagtgcacat actgcaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540  
30 tgtgggaggc attcctttgcc acaggaacca gtgatgcca tggatcagtc atccatgcat 600  
tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660  
gttgggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720  
ggtcttcagg attttgatgt gctccgggta ataggaagag gaagtattgc caaagtactg 780  
ttgggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840  
35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900  
tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgctttc agacagaaag cagattgttc 960  
tttggttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020  
cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080  
catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140  
40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaagggaag gattacggcc aggagataca 1200  
accagcactt tctgtggtac tcctaattac attgctcctg aaattttaag aggagaagat 1260  
tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320  
aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380  
ctcttccaag ttattttgga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440  
45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500  
caaacaggat ttgctgatat tcaggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560  
atggagcaaa aacagggtgg acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620  
gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactccaga tgacgatgac 1680  
attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740  
50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117  
<211> 2451  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

60 <300>  
<302> PKC mu  
<310> XM007234

<400> 117

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60  
gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggc gatcttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120  
gccacctttg aagactttca gattcgtccc cacgctctct ttgttcattc atacagagct 180  
ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtcttaaa 240  
5 tgtgaagggg gtgggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300  
agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctgggggtcag caccatccgc 360  
acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420  
tcagagtcgt ttattgggtcg agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480  
attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540  
10 tcctacaccc ggcccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600  
cagggcttgc agtgcaaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660  
ccaaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720  
tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780  
atggatgata tggaagaagc aatggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840  
15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcaa cagaaccatc 900  
agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960  
aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020  
acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080  
gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140  
20 gtaaaaactt cagctttaat tcctaattggg gccaatctc attgtttcga aatcactacg 1200  
gcaaattgtg tgtattatgt gggagaaaat gtgggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260  
aacagtgttc tcaccagtgg cgttggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320  
cagcatgccc ttatgcccgt cattcccag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380  
cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaattgcc agattcaaga aaatgtggac 1440  
25 atcagcacag tatatcagat ttttctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500  
gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560  
ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620  
cttcatcacc ctgggtgttg aaatttgag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680  
gttggttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaagaggc 1740  
30 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800  
cttcatttta aaaatatcgt tcactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860  
gctgatecct ttctcaggt gaaactttgt gatatttggt ttgcccggat cattggagag 1920  
aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980  
aacaagggtc acaatcgctc tctagacatg tggctgtgtg gggatcatcat ctatgtaagc 2040  
35 ctaagcggca cattcccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100  
gctttcatgt atccacaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttata 2160  
aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagt tggataagac cttgagccac 2220  
ccttggttac aggactatca gacctggtta gatattgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280  
gagcgtaca tcacccatga aagtgatgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340  
40 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400  
actgaagaaa cagaaatgaa agccctcgtt gagcgtgtca gcattcctatg a 2451

45 <210> 118  
<211> 2673  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> PKC nu  
<310> NM005813

55 <400> 118  
atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60  
gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcctaaga cgggactctc tgcccgactc 120  
tctaattgaa gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggtcagt gcatacagtt 180  
tcatttctac tgcaaattgg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240  
tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagt tccagagtgt 300  
ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcagaaaac 360  
60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420  
ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480  
tcttacaag ctcctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaagtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	cacccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtccatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgagggttg	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaat	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atttcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccacttttcag	aaattctccg	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tggtgagaac	1500
	aatgggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaaagg	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttggtt	caggccagtt	tggcatcgtt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatttt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttccagaac	gaattactaa	attcatggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgct	tgcatcagca	gagccatttc	ctcagggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggaattg	cacgcatcat	tggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaagggttaca	accgttccct	agatatgtgg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaatcca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaatac	atggagagaa	2400
	atcttctggtg	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaattccag	atgatatgga	agaagatcct	taa			2673

40 <210> 119  
 <211> 2121  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45 <300>  
 <302> PKC tau  
 <310> NM006257

	<400> 119						
50	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgtca	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcatt	cagatcattg	tgaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttcttg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gcttttgcac	agcgcggggg	tgccatcaag	caggcaaaag	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgtc	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccgaact	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaagggt	ggccaacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccggttga	aattggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgcaca	aaatggtggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctc	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttctttcct	tggcctggga	gcatccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagtctga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactggtggt	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcatgg	acaatccctt	ttaccacagg	1800
	tggctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgacccaccg	ttccggccga	aagtgaaatc	accatttgac	1980
20	tgcagcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttccttcat	gaaccccggg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccg	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aagggtgacc	ttgcacgggtg	tcctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgcttgccc	gtcagtgacg	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tccgggagaa	gacaaatcta	tctaccgccg	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccgggaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcgggcgc	780
	gggagctacg	ccaaggttct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttctctg	tcggattaca	ctcctgcttc	960
	cagacgacaa	gtcgggtgtt	cctggtcatt	gagtacgtca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttcct	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgccccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccggacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccg	gcagctgacc	1680



ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740  
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121  
<211> 576  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> VEGF  
<310> NM003376

<400> 121  
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgctcta cctccaccat 60  
gccaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120  
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctggtggac 180  
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240  
atgcatgctg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300  
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360  
agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420  
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480  
tgtaaagtgt cctgcaaaaa cacagactcg cggtgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540  
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgggtga 576

25  
  
<210> 122  
<211> 624  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> VEGF B  
<310> NM003377

35 <400> 122  
atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60  
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120  
gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccctgac tgtggagctc 180  
40 atgggcaccg tggccaaaca gctgggtgcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240  
tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccgcatgcag 300  
atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360  
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgctgtga agccagacag ggctgccact 420  
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480  
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gcccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540  
agcaccacca gcgccctgac ccccggaact gccgcgccg ctgccgacgc cgcagcttcc 600  
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123  
<211> 1260  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <300>  
<302> VEGF C  
<310> NM005429

<400> 123  
60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgcccgtgc gctgctccc 60  
ggtcctcgcg aggcgcccgc cgcgcgccgc gccttcagat ccggaactga cctctcggac 120  
gcggagcccc acgcgggcca ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180



	cggctctgtgt	ccagtgtaga	tgaactcatg	actgtactct	acccagaata	ttggaaaatg	240
	tacaagtgtc	agctaaggaa	aggaggctgg	caacataaca	gagaacaggc	caacctcaac	300
	tcaaggacag	aagagactat	aaaatttgct	gcagcacatt	ataatacaga	gatcttgaaa	360
	agtattgata	atgagtggag	aaagactcaa	tgcattgccac	gggagggtgtg	tatagatgtg	420
5	gggaaggagt	ttggagtcgc	gacaaacacc	ttcttttaaac	ctccatgtgt	gtccgtctac	480
	agatgtgggg	gttgctgcaa	tagtgagggg	ctgcagtgca	tgaacaccag	cacgagctac	540
	ctcagcaaga	cgttatttga	aattacagtg	cctctctctc	aaggcccaaa	accagtaaca	600
	atcagttttg	ccaatcacac	ttcctgccga	tgcattgtcta	aactggatgt	ttacagacaa	660
	gttcattcca	ttattagacg	ttccctgccca	gcaacactac	cacagtgtca	ggcagcgaac	720
10	aagacctgcc	ccaccaatta	catgtggaat	aatcacatct	gcagatgcct	ggctcaggaa	780
	gattttatgt	tttccctcga	tgctggagat	gactcaacag	atggattcca	tgacatctgt	840
	ggaccaaaca	aggagctgga	tgaagagacc	tgctcagtgtg	tctgcagagc	ggggcttcgg	900
	cctgccagct	gtggacccca	caaagaacta	gacagaaact	catgccagt	tgtctgtaaa	960
	aacaaactct	tccccagcca	atgtggggcc	aaccgagaat	ttgatgaaaa	cacatgccag	1020
15	tgtgtatgta	aaagaacctg	cccagaaaat	caacccttaa	atcctggaaa	atgtgcctgt	1080
	gaatgtacag	aaagtccaca	gaaatgcttg	ttaaaaggaa	agaagtcca	ccaccaaaca	1140
	tgacagctgt	acagacggcc	atgtacgaac	cgccagaagg	cttgtgagcc	aggattttca	1200
	tatagtgaag	aagtgtgtcg	ttgtgtccct	tcattattgga	aaagaccaca	aatgagctaa	1260
20	<210> 124						
	<211> 1074						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> VEGF D						
	<310> AJ000185						
30	<400> 124						
	atattcaaaa	tgtacagaga	gtgggtagtg	gtgaatgttt	tcattgatgtt	gtacgtccag	60
	ctgggtgcagg	gtcccagtaa	tgaacatgga	ccagtgaagc	gatcatctca	gtccacattg	120
	gaacgatctg	aacagcagat	cagggtctgt	tctagtgttg	aggaactact	tcgaattact	180
	cactctgagg	actggaagct	gtggagatgc	aggctgaggc	tcaaaagtgtt	taccagtatg	240
35	gactctcgct	cagcatccca	tcgggtccact	aggtttgctg	caactttcta	tgacattgaa	300
	acactaaaag	ttatagatga	agaatggcaa	agaactcagt	gcagccctag	agaaacgtgc	360
	gtggaggtgg	ccagtgaagt	ggggaagagt	accaacacat	tcttcaagcc	cccttgtgtg	420
	aacgtgttcc	gatgtggtgg	ctgttgcaat	gaagagagcc	ttatctgtat	gaacaccagc	480
	acctcgtaca	tttccaaaca	gctctttgag	atatcagtgc	ctttgacatc	agtacctgaa	540
40	ttagtgcctg	ttaaagtgtg	caatcataca	ggttgtaagt	gcttgccaac	agccccccgc	600
	catccatact	caattatcag	aagatccatc	cagatccctg	aagaagatcg	ctgttcccat	660
	tccaagaaac	tctgtcctat	tgacatgcta	tgggatagca	acaaatgtaa	atgtgttttg	720
	caggaggaaa	atccacttgc	tggaacagaa	gaccactctc	atctccagga	accagctctc	780
	tgtggggccac	acatgatgtt	tgacgaagat	cgttgcgagt	gtgtctgtaa	aacaccatgt	840
45	cccaaagatc	taatccagca	ccccaaaaac	tgacgttgct	ttgagtgtca	agaaagtctg	900
	gagacctgct	gccagaagca	caagctatct	caccagagca	cctgcagctg	tgaggacaga	960
	tgcccccttc	ataccagacc	atgtgcaagt	ggcaaaacag	catgtgtcaa	gcattgccgc	1020
	tttccaaagg	agaaaagggc	tgcccagggg	ccccacagcc	gaaagaatcc	ttga	1074
50	<210> 125						
	<211> 1314						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55	<300>						
	<302> E2F						
	<310> M96577						
60	<400> 125						
	atggccttgg	ccggggccccc	tgcggggcgcc	ccatgcgcgc	cggcgctgga	ggccctgctc	60
	ggggccggcg	cgctgcggct	gctcgactcc	tcgcagatcg	tcattcatctc	cgccgcgcag	120

5 gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc cggccgcccgg cccctgcgac 180  
cctgacctgc tgetcttcgc cacaccgcag ggcggccggc ccacaccag tgcgccgagg 240  
cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggtcgggcc tggaaactga ccatcagtac 300  
ctggccgaga gcagtggggc agctcggggc agaggccggc atccaggaaa aggtgtgaaa 360  
tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tctactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420  
gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgctg 480  
aagggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgaggggcat ccagctcatt 540  
gccaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600  
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660  
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720  
cagcgcttg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780  
atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840  
aactttcaga tctcccttaa gagcaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900  
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggcac ttctgaggag 960  
15 gagaacaggg cactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcac tccccctca 1020  
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080  
cggatgggca gcctgcgggc tcccgtaggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140  
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcac 1200  
agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260  
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctaccc ccctggattt ctga 1314

25 <210> 126  
<211> 166  
<212> DNA  
<213> Human papillomavirus

30 <300>  
<302> EBER-1  
<310> Jo2078

35 <400> 126  
ggacctacgc tggcctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgc 60  
tcccgggtac aagtcccggg tggtaggagc ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120  
tttctgccgt cttcggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

40 <210> 127  
<211> 172  
<212> DNA  
<213> Hepatitis C virus

45 <300>  
<302> EBER-2  
<310> J02078

50 <400> 127  
ggacagccgt tggcctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60  
cccaggtca agtcccggg gaggagaaga gaggttccc gcctagagca ttgcaagtc 120  
aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

55 <210> 128  
<211> 651  
<212> DNA  
<213> Hepatitis C virus

60 <300>  
<302> NS2  
<310> AJ238799

<400> 128

```

5   atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
    accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtggtt acaatatatt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcggggggggc 180
    cgcgatgccg tcctcctcct cacgtgcgcg atccaccag agctaactct taccatcacc 240
    aaaatcttgc tcgccatact cggtcactc atggtgctcc aggctggtat aaccaaagtg 300
    ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaagggtgct 360
    gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10  accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgccgtct ccgccgcag ggggaggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggg ggcgactcct c 651

```

```

15  <210> 129
    <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

20  <300>
    <302> NS4A
    <310> AJ238799

```

```

25  <400> 129
    gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaag gccggccatc attcccagaca 120
    ggggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c 161

```

```

30  <210> 130
    <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

35  <300>
    <302> NS4B
    <310> AJ238799

```

```

40  <400> 130
    gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtggaa 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgtc accacccaac ataccctcct gtttaacatc 300
    ctgggggggat ggggtggccg ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtagge 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tggtggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
    ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaagggt catgagcggc 480
    gagatgccct ccaccgagga cctgggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
    ctagtcgtcg gggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtggggcc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgcttgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
    accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc 783

```

```

55  <210> 131
    <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

60  <300>
    <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131

5	tccggctcgt	ggctaagaga	tgtttgggat	tggatatgca	cgggtgttgac	tgattttcaag	60
	acctggctcc	agtccaagct	cctgccgcga	ttgccgggag	tccccttctt	ctcatgtcaa	120
	cgtgggtaca	agggagtctg	gcggggcgac	ggcatcatgc	aaaccacctg	cccatgtgga	180
	gcacagatca	cgggacatgt	gaaaaacggt	tccatgagga	tcgtggggcc	taggacctgt	240
	agtaacacgt	ggcatggaac	attccccatt	aacgcgtaca	ccacggggcc	ctgcacgccc	300
	tccccggcgc	caaattattc	tagggcgctg	tggcgggtgg	ctgctgagga	gtacgtggag	360
	gttacgcggg	tgggggattt	ccactacgtg	acgggcatga	ccactgacaa	cgtaaagtgc	420
10	ccgtgtcagg	ttccggcccc	cgaattcttc	acagaagtgg	atgggggtgcg	gttgacacagg	480
	tacgtctccag	cgtgcaaacc	cctcctacgg	gaggaggtca	cattcctggt	cgggctcaat	540
	caatacctgg	ttgggtcaca	gctcccatgc	gagcccgaac	cggacgtagc	agtgtcact	600
	tccatgctca	ccgacccttc	ccacattacg	gcggagacgg	ctaagcgtag	gctggccagg	660
	ggatctcccc	cctccttgge	cagctcatca	gctagccagc	tgtctgcgcc	ttccttgaag	720
15	gcaacatgca	ctacccgtca	tgactccccg	gacgtgacc	tcacgaggc	caacctcctg	780
	tggcggcagg	agatgggagg	gaacatcacc	cgcgtggagt	cagaaaataa	ggtagtaatt	840
	ttggactctt	tcgagccgct	ccaagcggag	gaggatgaga	gggaagtatc	cgttccggcg	900
	gagatcctgc	ggaggtccag	gaaattccct	cgagcgatgc	ccatatgggc	acgcccggat	960
	tacaaccctc	cactgttaga	gtcctggaag	gacccggact	acgtccctcc	agtggtagac	1020
20	gggtgtccat	tgccgcctgc	caaggccctt	ccgataccac	ctccacggag	gaagaggacg	1080
	gttgtcctgt	cagaatctac	cgtgtcttct	gccttggcgg	agctcgccac	aaagaccttc	1140
	ggcagctccg	aatcgtcggc	cgtcgacagc	ggcacggcaa	cggcctctcc	tgaccagccc	1200
	tccgacgacg	gcgacgcggg	atccgacgtt	gagtcgtact	cctccatgcc	cccccttgag	1260
	ggggagccgg	gggatcccga	tctcagcgac	gggtcttggg	ctaccgtaag	cgaggaggct	1320
25	agtgaggacg	tcgtctgctg	c				1341

<210> 132  
 <211> 1772,  
 30 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS5B  
 35 <310> AJ238799

<400> 132

40	tcgatgtcct	acacatggac	aggcgccttg	atcacgccat	gcgctgcgga	ggaaaccaag	60
	ctgcccataca	atgcactgag	caactctttg	ctccgtcacc	acaacttggg	ctatgctaca	120
	acatctcgca	gcgcaagcct	gcggcagaag	aagggtcacct	ttgacagact	gcaggctcctg	180
	gacgaccact	accgggacgt	gctcaaggag	atgaaggcga	aggcgtccac	agttaaggct	240
	aaacttctat	ccgtggagga	agcctgtaag	ctgacgcccc	cacattcggc	cagatctaaa	300
	tttggctatg	gggcaaagga	cgtccggaac	ctatccagca	aggccgttaa	ccacatccgc	360
	tccgtgtgga	aggacttgct	ggaagacact	gagacaccaa	ttgacaccac	catcatggca	420
45	aaaaatgagg	ttttctgcgt	ccaaccagag	aagggggggc	gcaagccagc	tcgccttatac	480
	gtattcccag	atttgggggg	tcgtgtgtgc	gagaaaatgg	ccctttacga	tgtggtctcc	540
	accctccctc	aggcgtgat	gggctcttca	tacggattcc	aatactctcc	tggacagcgg	600
	gtcgagttcc	tgggtgaatgc	ctggaaagcg	aagaaatgcc	ctatgggctt	cgcatatgac	660
	acccgctggt	ttgactcaac	ggtcactgag	aatgacatcc	gtgttgagga	gtcaatctac	720
50	caatgtttgtg	acttggcccc	cgaagccaga	caggccataa	ggtcgctcac	agagcggctt	780
	tacatcgggg	gccccctgac	taattctaaa	gggcagaact	gcggctatcg	ccgggtgccgc	840
	gcgagcgggtg	tactgacgac	cagctgcggg	aataccctca	catgttactt	gaaggccgct	900
	gcggcctgtc	gagctgcgaa	gctccaggac	tgcacgatgc	tcgtatgcgg	agacgacctt	960
	gtcgttatct	gtgaaagcgc	ggggacccaa	gaggacgagg	cgagcctacg	ggccttcacg	1020
55	gaggctatga	ctagatactc	tgccccccct	ggggacccgc	ccaaaccaga	atacgacttg	1080
	gagttgataa	catcatgtct	ctccaatgtg	tcagtgcgcg	acgatgcata	tggcaaaagg	1140
	gtgtactatac	tcacccgtga	ccccaccacc	ccccttgccg	gggctgcgtg	ggagacagct	1200
	agacacactc	cagtcaattc	ctggctaggg	aacatcatca	tgtatgcgcc	caccttgtgg	1260
	gcaaggatga	tcctgatgac	tcatttcttc	tccatccttc	tagctcagga	acaacttgaa	1320
60	aaagccctag	attgtcagat	ctacggggcc	tgttactcca	ttgagccact	tgacctacct	1380
	cagatcattc	aacgactcca	tggccttagc	gcattttcac	tccatagtta	ctctccagggt	1440
	gagatcaata	gggtggcttc	atgcctcagg	aaacttgggg	taccgccctt	gcgagtctgg	1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560  
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaage tcaaactcac tccaatcccg 1620  
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcgttgctg gttacagcgg gggagacata 1680  
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg c ggtgcctact cctactttct 1740  
 5 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133  
 <211> 1892  
 10 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS3  
 15 <310> AJ238799

<400> 133  
 cgcctattac ggccctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcatc atcactagcc 60  
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcagg gggaggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120  
 20 aatcttttct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgac tgtctatcat ggtgccggct 180  
 caaagaccct tgccggccca aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240  
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300  
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccgggtgcgc cggcggggcg 360  
 acagcagggg gaggctactc tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420  
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcacc 480  
 gaggggttgc gaaggcgggtg gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggt 540  
 ccccggtctt cacggacaac tcgtcccctc cggccgtacc gcagacattc cagggtggcc 600  
 atctacacgc ccctactggt agcggcaaga gcactaaggt gccggctgcg tatgcagccc 660  
 aaggggtataa ggtgcttgct ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720  
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780  
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgcgcagcgt ggttgctctg 840  
 ggggcgccta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900  
 tgggcatcgg cacagtcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960  
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020  
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080  
 gggggaggca cctcatttct tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140  
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200  
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260  
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320  
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcgggtgtca cgctcgcagc 1380  
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagAAC 1440  
 ggccctcggg catgttcgat tcctcgggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500  
 ggtacgagct cacgcccgcg gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560  
 ggttgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggcctcacc 1620  
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680  
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctacggctcc acctccatcg tgggaccaa 1740  
 tgtggaagtg tctcatacgg cttaaagccta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800  
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataaccaa tacatcatgg 1860  
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134  
 <211> 822  
 <212> DNA  
 55 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> stmn cell factor  
 <310> M59964

60 <400> 134  
 atgaagaaga caaaaacttg gattctcact tgcatttate ttcagctgct cctattttaat 60



	cctctcgtca	aaactgaagg	gatctgcagg	aatcgtgtga	ctaataatgt	aaaagacgtc	120
	actaaattgg	tggcaaatct	tccaaaagac	tacatgataa	ccctcaaata	tgtccccggg	180
	atggatgttt	tgccaagtca	ttgttggata	agcgagatgg	tagtacaatt	gtcagacagc	240
	ttgactgac	ttctggacaa	gttttcaa	atctctgaag	gcttgagtaa	ttattccatc	300
5	atagacaaac	ttgtgaatat	agtcgatgac	cttgtggagt	gcgtcaaaga	aaactcatct	360
	aaggatctaa	aaaaatcatt	caagagccca	gaaccaggc	tctttactcc	tgaagaattc	420
	tttagaattt	ttaatagatc	cattgatgcc	ttcaaggact	ttgtagtggc	atctgaaact	480
	agtgattgtg	tggtttcttc	aacattaagt	cctgagaaag	attccagagt	cagtgtcaca	540
	aaaccattta	tgttaccctc	tgttgcagcc	agctccctta	ggaatgacag	cagtagcagt	600
10	aataggaagg	ccaaaaatcc	ccctggagac	tccagcctac	actgggcagc	catggcattg	660
	ccagcattgt	tttctcttat	aattggcttt	gcttttggag	ccttatactg	gaagaagaga	720
	cagccaagtc	ttacaagggc	agttgaaaat	atacaaatta	atgaagagga	taatgagata	780
	agtatgttgc	aagagaaaga	gagagagttt	caagaagtgt	aa		822
15							
	<210> 135						
	<211> 483						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20							
	<300>						
	<302> TGFalpha						
	<310> AF123238						
25							
	<400> 135						
	atggtccctt	cggctggaca	gctcgccctg	ttcgctctgg	gtattgtgtt	ggctgcgtgc	60
	caggccttgg	agaacagcac	gtccccgctg	agtgcagacc	cgcccgtggc	tgcagcagtg	120
	gtgtccctatt	ttaatgactg	cccagattcc	cacactcagt	tctgcttcca	tggaaacctgc	180
	aggttttttg	tgcaggagga	caagccagca	tgtgtctgcc	attctgggta	cgttggtgca	240
30	cgctgtgagc	atgcggacct	cctggccgtg	gtggctgcca	gccagaagaa	gcaggccatc	300
	accgccttgg	tgggtggtctc	catcgtggcc	ctggctgtcc	ttatcatcac	atgtgtgctg	360
	atacactgct	gccaggtccg	aaaacactgt	gagtgggtgcc	gggccctcat	ctgccggcac	420
	gagaagccca	gcgcccctcct	gaagggaaga	accgcttgct	gccactcaga	aacagtggtc	480
	tga						483
35							
	<210> 136						
	<211> 1071						
	<212> DNA						
40	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> GD3 synthase						
	<310> NM003034						
45							
	<400> 136						
	atgagcccct	gcgggcgggc	ccggcgacaa	acgtccagag	gggccatggc	tgtactggcg	60
	tggaaagtcc	cgcggaacct	gctgcccatt	ggagccagtg	ccctctgtgt	cgtggctctc	120
	tgttggtctc	acatcttccc	cgtctaccgg	ctgcccacag	agaaagagat	cgtgcagggg	180
50	gtgctgcaac	agggcacggc	gtggaggagg	aaccagaccg	cggccagagc	gttcaggaaa	240
	caaatggaag	actgctgcca	ccctgcccct	ctcttttgcta	tgactaaaat	gaattcccct	300
	atggggaaga	gcatgtggta	tgacggggag	tttttatact	cattcaccat	tgacaattca	360
	acttactctc	tcttcccaca	ggcaacccca	ttccagctgc	cattgaagaa	atgcgcggtg	420
	gtgggaaatg	gtgggattct	gaagaagagt	ggctgtggcc	gtcaaataga	tgaagcaaat	480
55	tttgtcatgc	gatgcaatct	ccctcctttg	tcaagtgaat	acactaagga	tgttggtacc	540
	aaaagtcagt	tagtgacagc	taatcccagc	ataattcggc	aaagggtttca	gaaccttctg	600
	tgggtccagaa	agacatttgt	ggacaacatg	aaaatctata	accacagtta	catctacatg	660
	cctgcctttt	ctatgaagac	aggaacagag	ccatcctttga	gggtttatta	tacactgtca	720
	gatgttggtg	ccaatcaaac	agtgtgtgtt	gccaacccca	actttctgcg	tagcattgga	780
60	aagttctgga	aaagtagagg	aatccatgcc	aagcgctgtg	ccacaggact	ttttctggtg	840
	agcgcagctc	tgggtctctg	tgaagagggtg	gccatctatg	gcttctggcc	cttctctgtg	900
	aatatgcatg	agcagcccat	cagccaccac	tactatgaca	acgtcttacc	cttttctggc	960

ttccatgcc a tgcccagga atttctccaa ctctggtatc ttcataaaat cgggtgactg 1020  
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcaactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137  
<211> 744  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> FGF14  
<310> NM004115

<400> 137  
15 atggccgcgg ccatacgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60  
tggaaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120  
aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcacatc tcggcctcaa gaagcgcagg 180  
ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca gggttatattg caggcaaggc 240  
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300  
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga aa 360  
acaggggtgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420  
cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcacccatg 480  
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540  
gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600  
25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcattgat ttggggaaac ggtcccgaag 660  
cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720  
gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138  
<211> 1503  
<212> DNA  
<213> Human immunodeficiency virus

35 <300>  
<302> gag (HIV)  
<310> NC001802

<400> 138  
40 atgggtgcga gagcgtcagt attaaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60  
ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggag 120  
ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180  
ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240  
acagtagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300  
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360  
gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420  
caaatggtag atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480  
gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540  
ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaattg 600  
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc agtgcattgca 660  
gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720  
agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaataatc cacctatccc agtaggagaa 780  
atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840  
agcattcttg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900  
55 tataaaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960  
ttgttgggtcc aaaatgcgaa ccagattgt aagactatct taaaagcatt gggaccagcg 1020  
gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggagtag gaggaccgg ccataaggca 1080  
agagttttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaatcag ctaccataat gatgcagaga 1140  
ggcaattttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200  
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtt ggaaatgttg aaaggaagga 1260  
caccaaataa aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320  
tacaaggga ggcaggga ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440  
aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500  
taa 1503

5  
<210> 139  
<211> 1101  
<212> DNA  
<213> Human immunodeficiency virus

10  
<300>  
<302> TARBP2  
<310> NM004178

15  
<400> 139  
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60  
caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120  
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180  
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240  
20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300  
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct tttctcccc tagactcttc actgcctgag 360  
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420  
aggagcccc ccatggaact gcagccccct gtctcccctc agcagtctga gtgcaacccc 480  
gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc gggtgcccga gtacacagtg 540  
25 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600  
ttcattgaga ttgggagtg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcggccaaa 660  
atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720  
gatgatgacc acttctccat tgggtgtgggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780  
ccaggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840  
30 agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagtgag 900  
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gacctgagt 960  
ggactctgcc agtgccctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020  
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080  
atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35  
<210> 140  
<211> 219  
<212> DNA  
40 <213> Human immunodeficiency virus

<300>  
<302> TAT (HIV)  
<310> U44023

45  
<400> 140  
atggagccag tagatccctag cctagagccc tggaagcate caggaagtca gcctaagact 60  
gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaagtttg tttcataaca 120  
aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180  
50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

<210> 141  
<211> 22  
55 <212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
60 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang  
(R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
ist

<400> 141  
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142  
ucuuaacuuc uuuucgagau ggggu 24

20 <210> 143  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz  
ist

30 <400> 143  
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR  
1-Gens ist

45 <400> 144  
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145  
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

5 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
 ist

10 <400> 146  
 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

20 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147  
 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

35 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
 GFP-Sequenz ist

40 <400> 148  
 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

50 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149  
 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog



zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
5	ccacaugaag cagcacgacu u	21
	<210> 151	
	<211> 21	
	<212> RNA	
10	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
15	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
25	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
30	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
45	<400> 153	
	acaggaugag gaucguuucg ca	22
50	<210> 154	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
55	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
	<400> 154	
60	ugcgaaacga uccucauccu gu	22

5 <210> 155  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist

10 <400> 155  
gaugaggau gguuucgcaug a 21

15 <210> 156  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

25 <400> 156  
augcgaaacg auccucaucc u 21

30 <210> 157  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist

40 <400> 157  
acaggaugag gaucguuucg caug 24

45 <210> 158  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

55 <400> 158  
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

60 <210> 159  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159  
gaagucgugc ugcuucaugu gguc 24

10 <210> 160  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur  
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160  
cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die  
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161  
gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162  
aagucgugcu gcuucaugug g 21

55 <210> 163  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163  
aagucgugcu gcuucaugug guc 23

5 <210> 164  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164  
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165  
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166  
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <210> 167  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist

60 <400> 167  
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

60 <210> 168  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168  
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169  
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170  
aaguuaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171  
ugauagcgac gggaaauuuua ac 22

55 <210> 172  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist



<400> 172  
agugugaucc aagcuguccc aa 22

5 <210> 173  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173  
uugggacagc uuggaucaca cuuu 24

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ( )) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2003

Date of mailing of the international search report

27/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Armandola, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/00152

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document	1-240
Y	--- BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1	1-240
Y	--- UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 the whole document	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	--- PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6, November 2000 (2000-11), pages 1077-187, XP002226361 the whole document	1-240
Y,P	--- AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-240
	--- -/--	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 the whole document ---	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20) -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00152

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0044895	A	03-08-2000	DE	19956568 A1	17-08-2000
			AT	222953 T	15-09-2002
			AU	3271300 A	18-08-2000
			WO	0044895 A1	03-08-2000
			DE	10080167 D2	28-02-2002
			DE	50000414 D1	02-10-2002
			EP	1144623 A1	17-10-2001
			EP	1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE	19631919 A1	12-02-1998
			WO	9805770 A2	12-02-1998
			EP	0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU	743798 B2	07-02-2002
			AU	1938099 A	12-07-1999
			CA	2311999 A1	01-07-1999
			EP	1042462 A1	11-10-2000
			JP	2002516062 T	04-06-2002
			WO	9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU	2634800 A	18-08-2000
			EP	1147204 A1	24-10-2001
			WO	0044914 A1	03-08-2000
			US	2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT	171210 T	15-10-1998
			AU	4770093 A	31-01-1994
			CA	2139319 A1	20-01-1994
			CZ	9403332 A3	12-07-1995
			DE	69321122 D1	22-10-1998
			EP	0649467 A1	26-04-1995
			FI	946201 A	30-12-1994
			HU	69981 A2	28-09-1995
			JP	8501928 T	05-03-1996
			NO	945020 A	28-02-1995
			NZ	255028 A	24-03-1997
			PL	307025 A1	02-05-1995
			WO	9401550 A1	20-01-1994



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ( ) 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/01/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Armandoia, E

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument	1-240

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0044895	A	03-08-2000	DE 19956568 A1 17-08-2000
			AT 222953 T 15-09-2002
			AU 3271300 A 18-08-2000
			WO 0044895 A1 03-08-2000
			DE 10080167 D2 28-02-2002
			DE 50000414 D1 02-10-2002
			EP 1144623 A1 17-10-2001
			EP 1214945 A2 19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE 19631919 A1 12-02-1998
			WO 9805770 A2 12-02-1998
			EP 0918853 A2 02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU 743798 B2 07-02-2002
			AU 1938099 A 12-07-1999
			CA 2311999 A1 01-07-1999
			EP 1042462 A1 11-10-2000
			JP 2002516062 T 04-06-2002
			WO 9932619 A1 01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU 2634800 A 18-08-2000
			EP 1147204 A1 24-10-2001
			WO 0044914 A1 03-08-2000
			US 2002114784 A1 22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT 171210 T 15-10-1998
			AU 4770093 A 31-01-1994
			CA 2139319 A1 20-01-1994
			CZ 9403332 A3 12-07-1995
			DE 69321122 D1 22-10-1998
			EP 0649467 A1 26-04-1995
			FI 946201 A 30-12-1994
			HU 69981 A2 28-09-1995
			JP 8501928 T 05-03-1996
			NO 945020 A 28-02-1995
			NZ 255028 A 24-03-1997
			PL 307025 A1 02-05-1995
			WO 9401550 A1 20-01-1994